



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0040478
(43) 공개일자 2022년03월30일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7006319</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년07월24일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년02월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/043619</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/016601
국제공개일자 2021년01월28일</p> <p>(30) 우선권주장
2019902642 2019년07월25일 오스트레일리아(AU)</p> | <p>(71) 출원인
임플리셋 바이오사이언스 리미티드
오스트레일리아 4102 퀸즐랜드 울룬가바 로건 로드 32</p> <p>(72) 발명자
지겔라르, 브라이언, 더블유.
오스트레일리아, 퀸즐랜드 4154, 브리즈번, 웨이컬리, 케서린 스트리트 4
크로우, 다비드, 티.
유나이티드 스테이트 오브 아메리카, 워싱턴 98074, 사마미쉬, 22100 엔이 25번길
레드리히, 개리 르웰린
오스트레일리아, 퀸즐랜드 4169, 이스트 브리즈번, 모브레이 테라스 98</p> <p>(74) 대리인
한광현</p> |
|--|--|

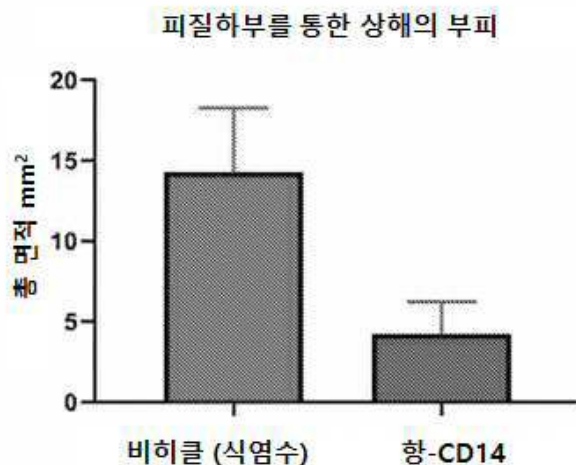
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 방법 및 제제**

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 급성 신경염증성 손상(acute neuroinflammatory injury), 예컨대 뇌졸중(stroke)(예를 들어 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke) 또는 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke)), 저산소성-허혈성 뇌 손상(hypoxic-ischemic brain injury), 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury), 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage) 및 대뇌 출혈(intracerebral hemorrhage)을 치료하기 위한 방법 및 제제에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 CD14 길항제 항체의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상(acute neuroinflammatory injury)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 항체는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 2

인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 전신적으로 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 항체는 단독으로 투여되는, 방법.

청구항 3

인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 항체는 단일 용량으로서 투여되는, 방법.

청구항 4

인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 CD14 길항제 항체는 하기 항체로부터 선택되는, 방법:

(i) 다음을 포함하는 항체로서: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASESVDSFGNSFMH[SEQ ID NO: 7](3C10 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLES[SEQ ID NO: 8](3C10 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QQSYEDPWT[SEQ ID NO: 9](3C10 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SYAMS[SEQ ID NO: 10](3C10 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 SISSGGTTYPDNVKKG[SEQ ID NO: 11](3C10 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GYYDYHY[SEQ ID NO: 12](3C10 H-CDR3)를 포함하는 항체;

(ii) 다음을 포함하는 항체로서: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSYVNSFLH[SEQ ID NO: 13](28C5 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RASNLQS[SEQ ID NO: 14](28C5 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QQSNEDPTT[SEQ ID NO: 15](28C5 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SDSAWN[SEQ ID NO: 16](28C5 H-CDR1)을 포함하며; H-CDR2는 서열 YISYSGSTSYNPSLKS[SEQ ID NO: 17](28C5 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GLRFAY[SEQ ID NO: 18](28C5 H-CDR3)를 포함하는 항체; 및

(iii) 다음을 포함하는 항체로서: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASQDIKNYLN[SEQ ID NO: 19](18E12 L-CDR1)을 포함하며; L-CDR2는 서열 YTSRLHS[SEQ ID NO: 20](18E12 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QRGDTLPWT[SEQ ID NO: 21](18E12 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 NYDIS[SEQ ID NO: 22](18E12 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 VIWTSGGTNYNSAFMS[SEQ ID NO: 23](18E12 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GGNFYLYNFDY[SEQ ID NO: 24](18E12 H-CDR3)를 포함하는 항체,

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 손상-후 최대 12, 18 또는 24시간까지 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 손상-후 2 내지 48시간, 4 내지 48시간, 6 내지 48시간, 2 내지 24시간, 4 내지 24시간, 6 내지 24시간, 2 내지 18시간, 4 내지 18시간, 6 내지 18시간, 2 내지 12시간, 4 내지 12시간, 또는 6 내지 12시간에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 단일 용량으로서 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항, 제2항, 제3항 및 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 하기 항체로부터 선택되는, 방법:

(i) 다음을 포함하는 항체로서: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSFGNSFMH[SEQ ID NO: 7](3C10 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLES[SEQ ID NO: 8](3C10 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QSYEDPWT[SEQ ID NO: 9](3C10 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SYAMS[SEQ ID NO: 10](3C10 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 SISSGGTTYPDNVK[SEQ ID NO: 11](3C10 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GYDYHY[SEQ ID NO: 12](3C10 H-CDR3)를 포함하는 항체;

(ii) 다음을 포함하는 항체로서: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSYVNSFLH[SEQ ID NO: 13](28C5 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RASNLS[SEQ ID NO: 14](28C5 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QSNEDPTT[SEQ ID NO: 15](28C5 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SDSAWN[SEQ ID NO: 16](28C5 H-CDR1)을 포함하며; H-CDR2는 서열 YISYSGSTSYNPSLKS[SEQ ID NO: 17](28C5 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GLRFAY[SEQ ID NO: 18](28C5 H-CDR3)를 포함하는 항체; 및

(iii) 다음을 포함하는 항체로서: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASQDIKNYLN[SEQ ID NO: 19](18E12 L-CDR1)을 포함하며; L-CDR2는 서열 YTSRLHS[SEQ ID NO: 20](18E12 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QRGDTLPWT[SEQ ID NO: 21](18E12 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 NYDIS[SEQ ID NO: 22](18E12 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 VIWTSGGTNYNSAFMS[SEQ ID NO: 23](18E12 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GDGNFYLYNFDY[SEQ ID NO: 24](18E12 H-CDR3)를 포함하는 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 하기 항체로부터 선택되는, 방법:

(i) 항체로서:

서열:

QSPASLAVSLGQRATISCRASEVDSFGNSFMHWYQQKAGQPPKSSIYRAANLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYFCQQSYEDPWTFFGGGTLGNQ[SEQ ID NO: 1](3C10 VL)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VL 도메인; 및

서열:

LVKPGGSLKLSCVASGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGTTYPDNVKGRFTISRDNARNILYLQMSLSRSEDAMYYCARGYDYHYWQGTTLT VSS[SEQ ID NO: 2](3C10 VH)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VH 도메인을 포함하는 항체;

인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 CD14 길항제 항체의 용도로서, 상기 약제는 대상체에게 전신 투여하기 위해 제형화되며, 약제는 다른 활성제를 포함하지 않고, 약제는 단독으로 대상체에게 투여되는, 용도.

청구항 17

인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 CD14 길항제 항체의 용도로서, 상기 약제는 단일 용량으로 대상체에게 투여되는, 용도.

청구항 18

인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 CD14 길항제 항체의 용도로서, 상기 항체는 하기 항체로부터 선택되는, 용도:

(i) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASESVDSFGNSFMH[SEQ ID NO: 7](3C10 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLES[SEQ ID NO: 8](3C10 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QQSYEDPWT[SEQ ID NO: 9](3C10 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SYAMS[SEQ ID NO: 10](3C10 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 SISSGGTTYPDNVKG[SEQ ID NO: 11](3C10 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GYYDYHY[SEQ ID NO: 12](3C10 H-CDR3)를 포함하는 항체;

(ii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSYVNSFLH[SEQ ID NO: 13](28C5 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLQS[SEQ ID NO: 14](28C5 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QQSNEPPTT[SEQ ID NO: 15](28C5 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SDSAWN[SEQ ID NO: 16](28C5 H-CDR1)을 포함하며; H-CDR2는 서열 YISYSGSTSYNPSLKS[SEQ ID NO: 17](28C5 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GLRFAY[SEQ ID NO: 18](28C5 H-CDR3)를 포함하는 항체; 및

(iii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASQDIKNYLN[SEQ ID NO: 19](18E12 L-CDR1)을 포함하며; L-CDR2는 서열 YTSRLHS[SEQ ID NO: 20](18E12 L-CDR2)를 포함하고; 그리고 L-CDR3은 서열 QRGDTLPWT[SEQ ID NO: 21](18E12 L-CDR3)를 포함하고; b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 NYDIS[SEQ ID NO: 22](18E12 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 VIWTSGGTNYNSAFMS[SEQ ID NO: 23](18E12 H-CDR2)를 포함하고; 그리고 H-CDR3은 서열 GDGNFYLYNFYD[SEQ ID NO: 24](18E12 H-CDR3)를 포함하는 항체.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서:

경쇄는 아미노산 서열:
 METDTILLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYVNSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLQSGIPARFSGSGSRTDFLTINPV
 EADDVATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT
 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC[SEQ ID NO: 25]를 포함하고;

중쇄는 아미노산 서열:
 MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQQSGPLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNRLEWGMYSYSGSTSYNPSLKSRSISITRDTSKNQFFLQLN
 SVTTEDTATYYCVRGLRFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
 EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK[SEQ ID NO: 26]를 포함하는, 용도.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 IC14 항체인, 용도.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여되는, 용도.

청구항 22

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 손상-후 최대 12, 18 또는 24시간까지 대상체에게 투여되는, 용도.

청구항 23

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 손상-후 2 내지 48시간, 4 내지 48시간, 6 내지 48시간, 2 내지 24시간, 4 내지 24시간, 6 내지 24시간, 2 내지 18시간, 4 내지 18시간, 6 내지 18시간, 2 내지 12시간, 4 내지 12시간, 또는 6 내지 12시간에 대상체에게 투여되는, 용도.

청구항 24

제15항, 제16항 및 제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 단일 용량으로서 투여되는, 용도.

청구항 25

제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 신경염증성 손상은 뇌졸중(예를 들어 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중), 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 및 대뇌 출혈 중에서 선택되는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 7월 25일에 출원된 발명의 명칭이 "Methods and agents for treating acute neuroinflammatory injury"인 호주 임시 출원 2019902642호에 대해 우선권을 주장하며, 이의 내용은 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] **서열 목록의 참조에 의한 포함**

[0004] 본 출원은 전자 포맷의 서열 목록과 함께 출원되어 있다. 서열 목록은 2020년 7월 24일에 생성되고 파일 명칭이 229752008140SeqList.TXT로서 제공되며, 크기는 15,258 바이트이다. 전자 포맷의 서열 목록에 포함된 정보는 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 개시내용은 일반적으로 급성 신경염증성 손상(acute neuroinflammatory injury), 예컨대 뇌졸중(stroke)(예를 들어 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke) 또는 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke)), 저산소성-허혈성 뇌 손상(hypoxic-ischemic brain injury), 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury), 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage) 및 대뇌 출혈(intracerebral hemorrhage)을 치료하기 위한 방법 및 제제에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 CD14 길항제 항체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 뇌졸중은 세계에서 사망 및 장애(disability)의 주된 원인이고, 선진국에서는 신경계 질환 부담(disease burden) 1위에 등재되어 있다. 뇌졸중은 대뇌 혈관의 파괴 또는 파열에 의해 야기된다. 대뇌 혈류의 방해는 신경 손상 및 비가역적인 장기간의 감각운동 결손(sensorimotor deficit)을 유발한다. 이러한 상해(damage)는 에너지 부족, 흥분성독성(excitotoxicity), 경색부-주변 탈분극(perி-infarct depolarization), 염증 및 프로그래밍된 세포 사멸에 의해 야기된다. 2가지 보편적인 유형의 뇌졸중이 존재한다: (i) 뇌로 가는 혈류의 일시적인 또는 영구적인 폐색에 의해 야기되고 뇌졸중 사례의 85%를 차지하는 허혈성 뇌졸중, 및 (ii) 혈관 파열에 의해 야기되고 나머지 사례의 대부분을 차지하는 출혈성 뇌졸중. 허혈성 뇌졸중의 가장 보편적인 원인은 중대뇌동맥(middle cerebral artery)(내경동맥(internal carotid artery)에서 하류의 두개내 동맥(intra-cranial artery))의 폐색이며, 대뇌에 상해를 입힌다. 이러한 상해는 편측 마비(hemiplegia), 편측 무감각(hemi-

anesthesia), 및 상해를 입는 대뇌 반구에 따라 언어 또는 시각-공간 결손(visuo-spatial deficit)을 초래한다. 출혈성 뇌졸중 환자의 약 50%만이 생존하고, 허혈성 뇌졸중 환자의 85%가 생존한다. 그러나, 완전한 회복이 약 10%에 불과하기 때문에, 대부분의 뇌졸중 환자에서 신체적, 정신적 및 사회적 안녕(wellbeing)에 장기간 약화성 손상(debilitating impairment)이 지속된다.

[0008] 사망 및 장애의 이러한 주된 원인인 뇌졸중에서 주요 인자 중 하나는 적합하고 효과적인 치료가 희박하다는 것이다. 재개통 이외에, 급성기에서의 뇌졸중에 대한 다른 치료가 존재하지 않는다. 허혈성 뇌졸중 환자의 경우, 뇌의 환부로 혈류를 회복시키는 조기 치료는 상해의 정도(extent)를 제한하고 환자의 회복 가능성을 증가시킬 수 있다. 이러한 치료는 혈전 용해(thrombolysis)(예를 들어 조직 플라스미노겐 활성제의 정맥투여에 의해), 또는 뇌에서 혈전을 물리적으로 제거하는 혈전 절제술(thrombectomy)을 포함할 수 있다. 증상의 발병 후 최대 4.5 시간까지 혈전 용해를 적용하면 회복이 개선되는 것으로 나타났지만, 대부분의 경우 병원 입원이 늦어지거나 발병 시간을 알수 없기 때문에 이 치료의 수혜자가 되는 뇌졸중 환자는 거의 없다. 또한, 뇌졸중-후 3시간이 지나 적용된 혈전 용해는 출혈과 관련된 상당한 위험이 있다는 사실이 우려된다. 따라서, 혈전 용해가 일반적으로 적용되는, 뇌졸중-후 3 내지 4.5시간의 짧은 범위(window)가 존재한다. 따라서, 병원에 입원한 15% 미만의 뇌졸중 환자만이 혈전 용해를 받기에 적격(eligible)인 것으로 추정된다. 혈전 절제술에 적격한 뇌졸중 환자의 비율은 대략 10%로 훨씬 더 적다.

[0009] 이에, 뇌졸중 및 다른 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 추가 제제 및 방법이 여전히 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 부분적으로는, 분화 클러스터 14(CD14; Cluster of Differentiation 14)를 예컨대 항-CD14 길항제 항체의 투여(예를 들어 전신 투여)에 의해 표적화하는 것이 뇌졸중을 치료하고 뇌졸중의 관련 증상, 예컨대 경색부 크기, 기능적 저하, 신경학적 결손, 및 부종을 예방하거나, 감소시키거나 개선할 수 있다는 놀라운 판단으로부터 비롯된 것이다. 놀랍게도, 본원에 실증된 바와 같이, 예를 들어, 뇌졸중-후 6시간에 CD14를 단지 단일 용량의 길항제 항체로 표적화하는 것은 신경학적 결손, 기능적 저하 및 경색부 크기를 유의하게 감소시킨다. 반대로, 예컨대 7일 초과와 같은 연장된 투약 요법은 덜 효과적이다.

[0011] 예컨대 뇌졸중으로부터 비롯되는 저산소성 뉴런은, 미세아교세포(microglia), 단핵구, 및 말초 대식세포(내재성 면역 세포) 상에 위치한 Toll-유사 수용체(TLR) 및 이의 공동-수용체 CD14를 활성화시키는 많은 유형의 상해 관련 분자 패턴(DAMP)을 발생시킨다. DAMP/CD14/TLR 축(axis)의 연계는 미세아교세포/대식세포를 활성화시키고, 상해를 매개하는 전염증성 사이토카인 방출을 촉진한다. 다수의 TLR은, 각각이 뇌졸중 결과(outcome)에 기여하는 다수의 DAMP에 의해 신경 손상에서 활성화된다. 그러나, 이들 DAMP/TLR 상호작용의 상당수는 효과적인 신호 전달을 위해 CD14와의 공동-활성화가 필요하다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 급성기(예를 들어 손상-후 최대 48시간) 또는 조기 아급성기(예를 들어 손상-후 최대 4일)에서의 CD14 표적화는 뇌졸중 또는 다른 급성 신경염증성 손상 후 DAMP 주도 신경염증을 조절하여, 뇌졸중 또는 다른 급성 신경염증성 손상의 증상을 감소시키는 것이 제안된다. 반면, 이후의 아급성기 또는 만성기(즉, 손상-후 4일 후)에서 CD14를 표적화하는 것은, CD14+ 면역 세포가 이 기간에서 신경회복 및 신경재생에 대한 중요한 기여자일 수 있으므로 바람직하지 못할 수 있다.

[0012] 그러나, 본원에 실증된 바와 같이 뇌졸중 또는 다른 급성 신경염증성 손상과 관련하여 DAMP/CD14 TLR 축을 항-CD14 길항제 항체로 감소시키는 결과는 이전에 공개된 연구의 측면에서 전혀 예측할 수 없었다. 예를 들어, 유전적 제거(genetic ablation)에 의한 CD14의 조절은 뇌졸중의 마우스 모델에서 더 큰 경색부를 초래하고 결과를 악화시키는 것으로 나타났다(문헌[Janova 등, Glia, 2016, 64, 635-649]).

[0013] 뇌졸중-후 6시간에 단지 단일 용량의 항-CD14 길항제 항체의 투여가 효과적이라는 것은 놀라울 뿐만 아니라, 이는 또한 중요한 임상적 의미를 갖는다. 대부분의 뇌졸중 환자는 뇌졸중-후 6-12시간까지 진단되지 않을 것이다. 따라서, 가장 빠른 뇌졸중 개입은 뇌졸중-후 최소 6시간에 효과적이어야 한다. 현재의 혈전용해 치료는, 뇌졸중-후 3 내지 4.5시간 이내에만 사용될 수 있는데, 이는 이 기간 이후에는 뇌에서 출혈이 생길 가능성이 있기 때문이다. 따라서, 뇌졸중-후 6시간 이상에서 효과적인 항-CD14 길항제 항체의 사용은 현재의 뇌졸중 치료에 대한 유의한 임상적 향상을 나타내고, 더 나아가 다른 급성 신경염증성 손상, 예컨대 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 및 대뇌 출혈에 대한 잠재적인 새로운 치료법을 나타낸다.

과제의 해결 수단

- [0014] 이에, 일 양태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 항체는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여된다.
- [0015] 또 다른 양태에서, 개시내용은 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 전신적으로 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 항체는 단독으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여된다.
- [0016] 개시내용의 또 다른 양태는 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 항체는 단일 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 항체는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여된다.
- [0017] 추가 양태에서, 개시내용은 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 CD14 길항제 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되고, 상기 CD14 길항제 항체는 하기 항체로부터 선택된다: (i) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASESVDSFGNSFMH[SEQ ID NO: 7](3C10 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLES[SEQ ID NO: 8](3C10 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSYEDPWT[SEQ ID NO: 9](3C10 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SYAMS[SEQ ID NO: 10](3C10 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 SSSGGTTYYPDNVKG[SEQ ID NO: 11](3C10 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GYDYHY[SEQ ID NO: 12](3C10 H-CDR3)를 포함함; (ii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSYVNSFLH[SEQ ID NO: 13](28C5 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RASNLQS[SEQ ID NO: 14](28C5 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSNEDPTT[SEQ ID NO: 15](28C5 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SDSAWN[SEQ ID NO: 16](28C5 H-CDR1)을 포함하며; H-CDR2는 서열 YISYSGTSYNPSLKS[SEQ ID NO: 17](28C5 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GLRFAY[SEQ ID NO: 18](28C5 H-CDR3)를 포함함; 및 (iii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASQDIKNYLN[SEQ ID NO: 19](18E12 L-CDR1)을 포함하며; L-CDR2는 서열 YTSRLHS[SEQ ID NO: 20](18E12 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QRGDTLPWT[SEQ ID NO: 21](18E12 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 NYDIS[SEQ ID NO: 22](18E12 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 VIWTSGGTNYNSAFMS[SEQ ID NO: 23](18E12 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GDGNFYLYNFYD[SEQ ID NO: 24](18E12 H-CDR3)를 포함함. 일부 구현예에서, 항체는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여된다.
- [0018] 상기 방법의 특정 구현예에서, 항체는 손상-후 최대 12, 18 또는 24시간까지 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 항체는 손상-후 2 내지 48시간, 4 내지 48시간, 6 내지 48시간, 2 내지 24시간, 4 내지 24시간, 6 내지 24시간, 2 내지 18시간, 4 내지 18시간, 6 내지 18시간, 2 내지 12시간, 4 내지 12시간, 또는 6 내지 12시간에 대상체에게 투여될 수 있다. 추가 구현예에서, 항체는 단일 용량으로서 투여된다.
- [0019] 일부 구현예에서, 항체는 하기 항체로부터 선택된다: (i) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASESVDSFGNSFMH[SEQ ID NO: 7](3C10 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLES[SEQ ID NO: 8](3C10 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSYEDPWT[SEQ ID NO: 9](3C10 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SYAMS[SEQ ID NO: 10](3C10 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 SSSGGTTYYPDNVKG[SEQ ID NO: 11](3C10 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GYDYHY[SEQ ID NO: 12](3C10 H-CDR3)를 포함함; (ii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSYVNSFLH[SEQ ID NO: 13](28C5 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RASNLQS[SEQ ID NO: 14](28C5 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSNEDPTT[SEQ ID NO: 15](28C5 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SDSAWN[SEQ ID NO: 16](28C5 H-CDR1)을 포함하며; H-CDR2는 서열

YISYSGSTSYNPSLKS[SEQ ID NO: 17](28C5 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GLRFAY[SEQ ID NO: 18](28C5 H-CDR3)를 포함함; 및 (iii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASQDIKNYLN[SEQ ID NO: 19](18E12 L-CDR1)을 포함하며; L-CDR2는 서열 YTSRLHS[SEQ ID NO: 20](18E12 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QRGDTLPWT[SEQ ID NO: 21](18E12 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 NYDIS[SEQ ID NO: 22](18E12 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 VIWTSGGTNYNSAFMS[SEQ ID NO: 23](18E12 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GDGNFYLYNFDY[SEQ ID NO: 24](18E12 H-CDR3)를 포함함.

[0020] 예를 들어, 항체는 하기 항체로부터 선택될 수 있다: (i) 다음을 포함하는 항체: 서열: QSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSFGNSFMHWYQQKAGQPPKSSIYRAANLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYFCQQSYEDPWFVGGGTLKLNQ[SEQ ID NO: 1](3C10 VL)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VL 도메인; 및 서열: LVKPGGSLKLSCVASGFTFSSYAMSWVRQTPEKLEWVASISSGGTTYYPDNVKGRTISRDNARNILYLMSSLRSEDTAMYCARGYYDYHWGQGTTLTVSS[SEQ ID NO: 2](3C10 VH)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VH 도메인; (ii) 다음을 포함하는 항체: 서열: QSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYVNSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLQSGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYCCQSNEDPTTFGGGKLEIK[SEQ ID NO: 3](28C5 VL)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VL 도메인; 및 서열: LQQSGPLVKPSQSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDATYYCVRGLRFAYWGGGTLTVSA[SEQ ID NO: 4](28C5 VH)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VH 도메인; 및 (iii) 다음을 포함하는 항체: 서열: QTPSSLSASLGDRVTISCRASQDIKNYLNWYQQPGGTVKVIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQRGDTLPWTFGGGKLEIK[SEQ ID NO: 5](18E12 VL)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VL 도메인; 및 서열: LESGGLVAPSQSLTCTVSGFSLTNYDISWIRQPPGKLEWLVGIWTSGGTNYNSAFMSRLSITKDNSESQVFLKMNGLQDDTGIIYCVRGDGNFYLYNFDYWGQGTTLTVSS[SEQ ID NO: 6](18E12 VH)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VH 도메인. 특정 구현예에서, 항체는 인간화(humanized) 또는 키메라(chimeric)이다. 일례에서, 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서: 경쇄는 아미노산 서열: METDTILLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYVNSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLQSGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYCCQSNEDPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC[SEQ ID NO: 25]를 포함하고; 중쇄는 아미노산 서열: MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQQSGPLVKPSQSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNRLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDATYYCVRGLRFAYWGGGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPKNTKVKRVEESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVFQNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLGK[SEQ ID NO: 26]를 포함한다. 특정 예에서, 항체는 IC14 항체이다.

[0021] 상기 방법에서, 급성 신경염증성 손상은 예를 들어, 뇌졸중(예를 들어 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중), 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 및 대뇌 출혈로부터 선택될 수 있다.

[0022] 또한, 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상(예를 들어 뇌졸중, 예컨대 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중, 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 또는 대뇌 출혈)을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 CD14 길항제 항체의 용도가 본원에 제공되며, 상기 항체는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여된다.

[0023] 또 다른 양태에서, 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상(예를 들어 뇌졸중, 예컨대 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중, 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 또는 대뇌 출혈)을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 CD14 길항제 항체의 용도가 제공되며, 상기 약제는 대상체에게 전신 투여하기 위해 제형화되고, 약제는 다른 추가 활성제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 약제는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여된다.

[0024] 개시내용의 또 다른 양태는 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 CD14 길항제 항체의 용도를 제공하며, 상기 약제는 단일 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 약제는 손상-후 최대 48시간까지 대상체에게 투여된다.

[0025] 추가 양태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 급성 신경염증성 손상(예를 들어 뇌졸중, 예컨대 허혈성 뇌졸중

또는 출혈성 뇌졸중, 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 또는 대뇌 출혈)을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 CD14 길항제 항체의 용도를 제공하며, 상기 항체는 하기 항체로부터 선택된다: (i) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSFGNSFMH[SEQ ID NO: 7](3C10 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLES[SEQ ID NO: 8](3C10 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSYEDPWT[SEQ ID NO: 9](3C10 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SYAMS[SEQ ID NO: 10](3C10 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 SISSGGTTYYPDNVKG[SEQ ID NO: 11](3C10 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GYYDYHY[SEQ ID NO: 12](3C10 H-CDR3)를 포함함; (ii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASEVDSYVNSFLH[SEQ ID NO: 13](28C5 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RASNLQS[SEQ ID NO: 14](28C5 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSNEDPTT[SEQ ID NO: 15](28C5 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SDSAWN[SEQ ID NO: 16](28C5 H-CDR1)을 포함하며; H-CDR2는 서열 YISYSGSTSYNPSLKS[SEQ ID NO: 17](28C5 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GLRFAY[SEQ ID NO: 18](28C5 H-CDR3)를 포함함; 및 (iii) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASQDIKNYLN[SEQ ID NO: 19](18E12 L-CDR1)을 포함하며; L-CDR2는 서열 YTSRLHS[SEQ ID NO: 20](18E12 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QRGDTLPWT[SEQ ID NO: 21](18E12 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 NYDIS[SEQ ID NO: 22](18E12 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 VIWTSGGTNYNSAFMS[SEQ ID NO: 23](18E12 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GDGNFYLYNFDY[SEQ ID NO: 24](18E12 H-CDR3)를 포함함. 일 구현예에서, 약제는 손상-후 최대 48 시간까지 대상체에게 투여된다.

[0026] 본 개시내용의 용도의 일례에서, 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서: 경쇄는 아미노산 서열: METDTILLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYVNSFLHWYQQKPGQPPELLIYRASNLQSGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC[SEQ ID NO: 25]를 포함하고; 중쇄는 아미노산 서열: MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQQSGPLVKPSQSLTCTVTGYSITSDSAWNWIRQFPGNRLEWNGYISYSGSTSYNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCVRGLRFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSLGKTKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK[SEQ ID NO: 26]를 포함한다. 특정 예에서, 항체는 IC14 항체이다.

[0027] 상기 기재된 용도의 일부 구현예에서, 약제는 손상-후 최대 12, 18 또는 24시간까지 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 약제는 손상-후 2 내지 48시간, 4 내지 48시간, 6 내지 48시간, 2 내지 24시간, 4 내지 24시간, 6 내지 24시간, 2 내지 18시간, 4 내지 18시간, 6 내지 18시간, 2 내지 12시간, 4 내지 12시간, 또는 6 내지 12시간에 대상체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 약제는 단일 용량으로서 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0028] 개시내용의 구현예는 하기 도면을 참조로 하여 비제한적인 예로서만 본원에 기재되어 있다.

도 1은 항-CD14 항체가 LPS-의존적 사이토카인 생성을 차단함을 실증한다. (a) IC14로 전처리된 인간 미세아교 세포(단일 공여자로부터)는 LPS 자극에 반응하여 감소된 TNF α를 나타낸다. (b) IC14로 전처리된 인간 말초 혈액 단핵 세포는 LPS 자극에 반응하여 IL-6의 용량 의존적 감소를 나타낸다. (c) 항-CD14 biG53 mAb 또는 이의 F(Ab')₂로 전처리된 무린 RAW264.7 세포는 LPS 자극에 반응하여 TNF α의 용량-의존적 감소를 나타낸다.

도 2는 뇌졸중-후 6시간에서 단일 용량으로서 또는 7일에 걸쳐 일일 용량으로서 항-CD14를 이용한 치료가 마우스의 기능적 감퇴에 미치는 효과를 도시하는 그래프 표현이다. 각각 30분 중대뇌동맥 폐색(MCAO; middle cerebral artery occlusion) 후 24시간 내지 7일에 평가된 (a) 신체 비틀림(body torsion), 앞다리 굴곡 (forelimb flexion), 코트 조건(coat condition), 체중 손실 및 발성; 와이어에 매달린 채로 유지하는 능력; 및 가속 로타-로드(Rota-rod) 상에서 유지하는 능력에 미치는 항-CD14 F(Ab')₂ 치료의 효과이다. (a)는 신체 비틀림, 앞다리 굴곡, 코트 조건, 체중 손실 및 발성의 평가에 대한 신경점수 결과이다. (b)는 행와이어 시험 결

과이다. (c)는 로타 로드 결과이다. 데이터는 평균 ± S.E.M으로 제시된다(n = 5/군).

도 3은 MCAO 이후 (a) 비히클(PBS) 대조군, 및 (b) 항-CD14 치료된 마우스의 뇌의 전방 내지 후방의 5개 수평 절편의 NeuN 염색을 도시한다.

도 4는 MCAO-후 7일에 항-CD14 치료된 마우스 및 비히클(PBS) 대조군에서 경색부 크기 정량화의 그래프 표현이다.

도 5는 MCAO-후 7일에 항-CD14 치료된 마우스 및 비히클(PBS) 대조군에서 상해의 분포 면적의 그래프 표현이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

1. 정의

[0029]

[0030] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업계의 당업자에게 보편적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있긴 하지만, 바람직한 방법 및 물질이 기재된다. 본 발명의 목적을 위해, 하기 용어가 아래에서 정의된다.

[0031]

[0032] 관사("a" 및 "an")는 본원에서 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 물품의 문법적 목적어를 지칭하는 데 사용된다. 예로서 "요소(an element)"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0033]

[0034] 본원에 사용된 바와 같이, "및/또는"은 관련된 나열된 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합, 뿐만 아니라 대안(또는)으로 해석될 때 조합의 결여를 지칭하고 포괄한다.

[0035]

[0036] 용어 "활성제" 및 "치료제"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되고, 뇌졸중 또는 다른 급성 신경염증성 손상의 적어도 한 가지 증상을 예방하거나, 감소시키거나 개선하는 제제를 지칭한다.

[0037]

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, "급성 신경염증성 손상"은 유해한 신경염증성 반응과 관련된 뇌의 급성 손상, 즉, 치료적 개입이 없이 뇌에 장기간 손상을 입히고 뇌 기능의 손실을 초래하는 것을 지칭한다. 급성 신경염증성 손상의 예는 뇌졸중(예를 들어 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중), 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈(즉, 거미막 층으로 알려져 있는 뇌의 보호층 중 하나 아래에, 그리고 뇌 주변의 공간 내로 위치하는 출혈) 및 대뇌 출혈(즉, 뇌 내에서의 출혈)을 포함한다. 급성 신경염증성 손상의 증상은 편측 마비(hemiplegia)(신체 한쪽 면의 마비); 반불완전마비(hemiparesis)(신체의 한쪽 면의 약화); 얼굴의 근육 약화; 저린감(numbsness); 감각의 감소(reduction in sensation); 후각, 미각, 청각, 또는 시각의 변화; 후각, 미각, 청각 또는 시각의 상실; 눈꺼풀 처짐(drooping of an eyelid)(안검하수(ptosis)); 안근의 검출 가능한 약화(detectable weakness of an ocular muscle); 구토 반사(gag reflex)의 저하; 삼킴 능력의 저하; 빛에의 동공 반응도의 저하; 얼굴 감각의 저하(decreased sensation of the face); 균형 저하 (decreased balance); 안구진탕증(nystagmus); 호흡율의 변화; 심박동수의 변화; 머리를 한쪽 면으로 돌리는 능력의 저하 또는 불능과 함께 흉쇄유돌근(sternocleidomastoid muscle)의 약화; 혀의 약화(weakness in the tongue); 실어증(aphasia)(언어를 말하거나 이해하기의 불능); 운동 불능(apraxia)(자발적인 움직임의 변화); 시야 결손(visual field defect); 기억 결손; 편측무시(hemineglect) 또는 편측공간 무시(hemispatial neglect)(병변 반대편의 시야 측면 상의 공간에 대한 집중의 결핍); 체계적이지 못한 사고(disorganized thinking); 착란(confusion); 성욕과잉 몸짓(hypersexual gesture)의 발증; 질병 실인증(anosognosia)(결손의 존재에 대한 지속적인 부정); 보행 곤란(difficulty walking); 운동 협응(movement coordination)의 변화; 현기증(vertigo); 불균형(disequilibrium); 의식 소실(loss of consciousness); 두통; 및/또는 구토를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 용어 "손상-후"는 시간과 관련하여, 급성 신경염증성 손상의 최초 증상(들)의 발병 후 시간을 의미한다. 그러므로, 예를 들어, "손상-후 6시간"이라는 지칭은 급성 신경염증성 손상 증상의 발병 후 6시간을 의미한다. 인지되는 바와 같이, 신경염증성 손상이 뇌졸중인 경우, "뇌졸중-후" 및 "손상-후"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0039]

[0040] 용어 "동시에 투여" 또는 "동시에 투여하는" 또는 "공동-투여하는" 등은 2개 이상의 제제를 함유하는 단일 조성물의 투여, 또는 별개의 조성물로서 그리고/또는 효과적인 결과가 모든 이러한 제제가 단일 조성물로서 투여될 때 수득되는 것과 동등하도록 충분히 짧은 기간 이내에 같은 시기에(contemporaneously) 또는 동시적으로(simultaneously) 또는 순차적으로 별개의 경로에 의해 전달되는 각각의 제제의 투여를 지칭한다. "동시적으로"는, 제제가 실질적으로 동일한 시기에, 바람직하게는 동일한 제형에서 함께 투여되는 것을 의미한다. "같은 시기에"는, 제제가 시간 면에서 근접하게 투여되는 것, 예를 들어, 하나의 제제가 또 다른 제제 전에 또는 후에

약 1분 이내에 내지는 약 1일 이내에 투여되는 것을 의미한다. 임의의 같은 시기가 유용하다. 그러나, 종종, 동시에 투여되지 않을 때, 제제는 약 1분 이내에 내지는 약 8시간 이내에, 적합하게는 약 1시간 미만 내지 약 4시간 이내에 투여될 것이다. 같은 시기에 투여될 때, 제제는 적합하게는 대상체 상에서 동일한 부위에 투여된다. 용어 "동일한 부위"는 정확한 위치를 포함하지만, 약 0.5 내지 약 15 센티미터 이내, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 5 센티미터 이내에 있을 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "별개로"는, 제제가 간격을 두고, 예를 들어 약 1일 내지 수주 또는 수개월의 간격을 두고 투여됨을 의미한다. 제제는 어떠한 순서로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "순차적으로"는, 제제가 순서대로, 예를 들어 수분, 수시간, 수일 또는 수주의 간격 또는 간격들을 두고 투여됨을 의미한다. 적절하다면, 제제는 정기적인 반복 사이클로 투여될 수 있다.

[0036] CD14 길항제 항체 또는 CD14 길항제 항체를 포함하는 약제의 투여와 관련하여 용어 "단독"은, 손상(예를 들어 뇌졸중)의 치료 과정 동안 어떠한 다른 활성제도 CD14 길항제 항체 또는 약제와 함께 대상체에게 투여되지 않음, 즉, CD14 길항제 항체 또는 CD14 길항제 항체를 포함하는 약제는 또 다른 활성제와 함께 공동-투여되지 않음을 의미한다.

[0037] 용어 "길항제 항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 항체가 결합하는 항원(예를 들어, CD14)의 생물학적 활성을 저해하거나 저하시키는 항체를 포함한다. 예를 들어, 길항제 항체는 수용체(예를 들어, CD14)와 리간드(예를 들어, DAMP 또는 PAMP) 사이의 상호작용을 부분적으로 또는 완전히 차단할 수 있거나, 수용체의 3차 구조 변화 또는 하향조절로 인해 상호작용을 실제로 저하시킬 수 있다. 그러므로, CD14 길항제 항체는, CD14에 결합하고, 다운스트림 경로, 예컨대 Toll-유사 수용체(TLR) 신호전달 경로(예를 들어, TLR4 신호전달 경로) 및 TIR-도메인-함유 어댑터-유도 IFN-β (TRIF) 경로의 활성화, 또는 CD14 리간드(예를 들어, DAMP 또는 PAMP)에 의한 CD14 결합에 대한 세포성 반응(예를 들어, 전염증성 사이토카인을 포함한 전염증성 매개체의 생성)의 유도를 포함하여 CD14 작용제 활성을 임의의 유의미한 정도로 차단하거나, 저해하거나, 무효화시키거나, 길항시키거나, 억제시키거나, 저하시키거나 감소시키는(유의하게 포함) 항체를 포괄한다.

[0038] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 천연 발생 항체, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적(bispecific) 항체), 항체 단편, 또는 임의의 다른 항원-결합 분자가 요망되는 면역-상호작용을 나타내는 한 이들을 망라한다. 천연 발생 "항체"는 이의 범위 내에서, 이항화 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 면역글로불린을 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 특이적인 CH 도메인(예를 들어, CH1, CH2 및 CH3)으로 이루어진다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL로 이루어진다. VH 및 VL 영역은 추가로, 프레임워크 영역(FR)이라고 하는 더욱 보존된 영역으로 개재된(interspersed) 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 추가변성 영역으로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 하기 순서로 아미노-말단으로부터 카복시-말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적인 보체계의 제1 구성요소(C1q)를 포함한 숙주 조직 또는 인자의 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 항체는 임의의 이소타입(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2), 아부류(subclass) 또는 이의 변형된 버전(예를 들어, L234A 및 L235A 이중 돌연변이를 보유하는 IgG1 이소타입(IgG1-LALA))의 것일 수 있다. 항체는 임의의 종, 키메라, 인간화 또는 인간의 것일 수 있다. 다른 구현예에서, 항체는, 제1 불변 영역 도메인(CH1)이 결여되지만 다른 무손상 중쇄를 보유하고 항원-결합 도메인을 통해 항원에 결합할 수 있는 동중체성(homomeric) 중쇄 항체(예를 들어, 낙타과 항체)이다. 항체-모듈러(modular) 인식 도메인(MRD) 융합에서 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은, 관심 항원과 상호작용하는 기능적 결합 도메인을 함유할 것이다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이 "가변 도메인"(경쇄(VL)의 가변 도메인, 중쇄(VH)의 가변 도메인)은, 항원에의 항체의 결합에 직접적으로 관여하는 경쇄 도메인 및 중쇄 도메인의 각각의 쌍을 의미한다. 가변 경쇄 도메인 및 중쇄 도메인은 동일한 일반적 구조를 갖고, 각각의 도메인은, 3개의 CDR 또는 "추가변 영역"에 의해 연결되는, 서열이 광범위하게 보존된 4개의 FR을 포함한다. FR은 β-시트 입체배치를 채택하고, CDR은 β-시트 구조를 연결하는 루프를 형성할 수 있다. 각각의 사슬에서 CDR은 FR에 의해 이의 3-차원 구조로 유지되고, 다른 사슬로부터의 CDR과 함께 항원 결합 부위를 형성한다.

[0040] 용어 "항원-결합 부분"은 본원에서 사용될 때, 일반적으로 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭하고, 이는 일반적으로 CDR로부터의 아미노산 잔기를 포함한다. 그러므로, "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"("추가변 영역"으로도 지칭됨)은 본원에서 상호 교환적으로 사용되어, 항원 결합 부위의 형성에 기여하는 3-차원 루프 구조를 형성하는 항체의 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 각각의 가변 영역에 3개

의 CDR이 존재하며, 이는 각각의 가변 영역에 대해 "CDR1", "CDR2", 및 "CDR3"으로 표기된다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CDR 세트"는, 항원에 결합하는 단일 가변 영역에서 발생하는 3개의 CDR의 군을 지칭한다. 이들 CDR의 정확한 경계는 상이한 시스템에 따라 상이하게 정의되었다. Kabat에 의해 기재된 시스템(문헌[Kabat 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) 및 (1991)])은 항체의 임의의 가변 영역에 적용 가능한 명확한 잔기 숫자매김 시스템을 제공할 뿐만 아니라, 3개의 CDR을 정의하는 정확한 잔기 경계를 제공한다. 이들 CDR은 "카바트 CDR(Kabat CDR)"로 지칭될 수 있다. Chothia 및 동료(문헌[Chothia 및 Lesk, 1987. *J. Mol. Biol.* 196: 901-917]; 문헌[Chothia 등, 1989. *Nature* 342: 877-883])는, 카바트 CDR 내의 소정의 부분(sub-portion)이 아미노산 서열의 수준에서 큰 다양성을 갖고 있음에도 불구하고 거의 동일한 펩타이드 백본 입체배치를 채택함을 밝혀내었다. 이들 부분은 "L1", "L2", 및 "L3", 또는 "H1", "H2", 및 "H3"으로 표기되었으며, 여기서 "L" 및 "H"는 각각 경쇄 영역 및 중쇄 영역을 표기한다. 이들 영역은 "초티아 CDR(Chotia CDR)"로 지칭될 수 있으며, 이는 카바트와 중첩되는 경계를 갖는다. 카바트 CDR과 중첩되는 CDR을 정의하는 다른 경계는 Padlan(문헌[1995. *FASEB J.* 9: 133-139]) 및 MacCallum(문헌[1996. *J. Mol. Biol.* 262(5): 732-745])에 의해 기재되었다. 또 다른 CDR 경계 정의는 이들 시스템 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 카바트 CDR과 중첩될 것이며, 그렇긴 하지만 이들은, 특정 잔기 또는 잔기의 군 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 유의하게 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험적 발견의 측면에서 단축되거나 길어질 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 가변 영역에서 CDR을 뺀 잔여 서열을 지칭한다. 따라서, 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인은 N-말단으로부터 C-말단까지 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4를 포함한다. CDR 및 FR은 전형적으로, 문헌[Kabat, E. A., 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]의 표준 정의 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기에 따라 결정된다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "경쇄 가변 영역"("VL") 및 "중쇄 가변 영역"(VH)은, 각각의 항체에 대해 다양해진 1차 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 중쇄 각각의 N-말단에서의 영역 또는 도메인을 지칭한다. 항체의 가변 영역은 전형적으로, 경쇄 및 중쇄의 아미노 말단 도메인으로 구성되며, 이는 함께 폴딩되어 항원에 대한 3-차원 결합 부위를 형성한다. 구조적 유사성에 기초한 VH 및 VL의 몇몇 아형은 예를 들어 카바트 데이터베이스에 제시된 바와 같이 정의되었다.

[0043] 용어 "키메라 항체"는 하나의 종으로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 및 또 다른 종으로부터의 불변 영역 서열을 포함하는 항체, 예컨대 인간 불변 영역에 연결된 무린 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다.

[0044] 비-인간(예를 들어, 설치류) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분의 경우, 인간화 항체는, 수혜자의 초가변 영역으로부터의 잔기가, 요망되는 특이성, 친화도, 및 수용력(capacity)을 갖는 비-인간 종(공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린(수혜자 항체)이다. 일부 상황에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 그러므로, 인간화 항체의 FR 및 CDR은 모(parental)(즉, 공여자) 서열에 정확하게 상응할 필요는 없으며, 예를 들어, 공여자 항체 CDR 또는 컨센서스 프레임워크는 적어도 하나의 아미노산 잔기의 치환, 삽입, 및/또는 결실에 의해 돌연변이형성될 수 있으며, 따라서, 해당 부위에서의 CDR 또는 FR은 공여자 항체 또는 컨센서스 프레임워크에 상응하지 않는다. 그러나 전형적으로, 이러한 돌연변이는 광범위하지 않을 것이고, 일반적으로 항원에의 결합에 관여하는 "주요(key) 잔기"를 피할 것이다. 통상, 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%의 인간화 항체 잔기가 모 FR 및 CDR 서열에 상응할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "컨센서스 프레임워크"는 컨센서스 면역글로불린 서열 내의 프레임워크 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "컨센서스 면역글로불린 서열"은 관련된 면역글로불린 서열의 계열 내의 가장 빈번하게 발생하는 아미노산(또는 뉴클레오타이드)으로부터 형성되는 서열을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987)] 참조). 그러므로, "컨센서스 면역글로불린 서열"은 "컨센서스 프레임워크 영역(들)" 및/또는 "컨센서스 CDR(들)"을 포함할 수 있다. 면역글로불린의 계열에서, 컨센서스 서열 내의 각각의 위치는 계열 내의 해당 위치에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산에 의해 점유된다. 2개의 아미노산이 동일하게 빈번하게 발생한다면, 어느 것이든 컨센서스 서열에 포함될 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 실적으로 모든 적어도 하나, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 선택적으로 또한, 면역글로불린 불변 영역(Fc)

중 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다. 추가의 세부사항에 대해서는, Jones 등(문헌[1986. *Nature* 321:522-525]), Riechmann 등(문헌[1988. *Nature* 332:323-329]) 및 Presta(문헌[1992. *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596])를 참조한다. 인간화 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA, 및 IgE, 및 비제한적으로 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함한 임의의 이소타입을 포함하여 임의의 부류의 면역글로불린으로부터 선택될 수 있다. 인간화 항체는 하나 초과와 부류 또는 이소타입으로부터의 서열을 포함할 수 있고, 특정한 불변 도메인은 당업계에 잘 알려진 기법을 사용하여 요망되는 이펙터 기능을 최적화하도록 선택될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "주요 잔기"는, 특정 인간화 항체에서 항체의 결합 특이성 및/또는 친화도에 더 많은 영향을 미치는, 가변 영역 내의 소정의 잔기를 지칭한다. 주요 잔기는 하기의 잔기 중 하나 이상을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다: CDR에 인접한 잔기, 잠재적인 글리코실화 부위(N-글리코실화 또는 O-글리코실화 부위일 수 있음), 희박(rare) 잔기, 항원과 상호작용할 수 있는 잔기, CDR과 상호작용할 수 있는 잔기, 캐노니컬(canonical) 잔기, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 접촉 잔기, 베르니에 구역(Vernier zone) 내의 잔기, 및 가변 중쇄 CDR1의 초티아 정의와 제1 중쇄 프레임워크의 카바트 정의 사이에서 중첩되는 영역 내의 잔기.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, "베르니에" 구역은, Foote 및 Winter(문헌[1992. *J. Mol. Biol.* 224: 487-499])에 의해 기재된 바와 같이 항원에 대한 CDR 구조를 조정하고 적합부(fit)를 미세-조정할 수 있는 프레임워크 잔기의 서브셋을 지칭한다. 베르니에 구역 잔기는 CDR의 기저를 이루는 층을 형성하고, CDR의 구조 및 항체의 친화도에 영향을 미칠 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "캐노니컬" 잔기는 Chothia 등(둘 다 참조로서 본원에 포함되는 문헌[1987. *J. Mol. Biol.* 196: 901-917]; 문헌[1992. *J. Mol. Biol.* 227: 799-817])에 의해 정의된 바와 같은 특정 캐노니컬 CDR을 정의하는 프레임워크 또는 CDR 내의 잔기를 지칭한다. Chothia 등에 따르면, 많은 항체의 CDR의 결정적 부위는 아미노산 서열의 수준에서 큰 다양성에도 불구하고 거의 동일한 펩타이드 백본 입체배치를 갖는다. 각각의 캐노니컬 구조는 주로, 루프를 형성하는 아미노산 잔기의 인접 분절(contiguous segment)에 대한 펩타이드 백본 비틀림 각도(torsion angle)의 세트를 명시한다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "공여자" 및 "공여자 항체"는 하나 이상의 CDR을 "수용기 항체"에 제공하는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 공여자 항체는, FR이 획득되거나 유래되는 항체와 상이한 종으로부터의 항체이다. 인간화 항체와 관련하여, 용어 "공여자 항체"는 하나 이상의 CDR을 제공하는 비-인간 항체를 지칭한다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "수용기" 및 "수용기 항체"는 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100%의, 하나 이상의 FR의 아미노산 서열을 제공하는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "수용기"는 불변 영역(들)을 제공하는 항체 아미노산 서열을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "수용기"는 FR 및 불변 영역(들) 중 하나 이상을 제공하는 항체 아미노산 서열을 지칭한다. 구체적인 구현예에서, 용어 "수용기"는 적어도 80%, 바람직하게는, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100%의, 하나 이상의 FR의 아미노산 서열을 제공하는 인간 항체 아미노산 서열을 지칭한다. 이 구현예에 따르면, 수용기는, 인간 항체의 하나 이상의 특이적인 위치에서 발생하지 않는 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 적어도 10개의 아미노산 잔기를 함유할 수 있다. 수용기 프레임워크 영역 및/또는 수용기 불변 영역(들)은 예를 들어, 생식세포계 항체 유전자, 성숙한 항체 유전자, 기능적 항체(예를 들어, 당업계에 잘 알려져 있는 항체, 개발중인 항체, 또는 상업적으로 입수 가능한 항체)로부터 유래되거나 획득될 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 인간 생식세포계 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하고자 한다. 본 발명의 인간 항체는 인간 생식세포계 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, *시험관내에서* 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이형성에 의해 또는 *생체내에서* 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 예를 들어 CDR에 그리고 특정 CDR3에 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는, 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식세포계로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상으로 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0050] 용어 "중쇄 가변 영역 CDR1" 및 "H-CDR1"은 용어 "중쇄 가변 영역 CDR2" 및 "H-CDR2", 용어 "중쇄 가변 영역 CDR3" 및 "H-CDR3", 용어 "경쇄 가변 영역 CDR1" 및 "L-CDR1"; 용어 "경쇄 가변 영역 CDR2" 및 "L-CDR2" 및 용어 "경쇄 가변 영역 CDR3" 및 "L-CDR3" 항체 단편으로서 상호 교환적으로 사용된다. 명세서 전반에 걸쳐, 상보성 결정 영역("CDR")은 다르게 명시되지 않는 한 카바트 정의에 따라 정의된다. 카바트 정의는 항체에서 잔기를 숫자매김하는 표준이고, 이는 전형적으로 CDR 영역을 식별하는 데 사용된다(문헌[Kabat 등, (1991), 5th

edition, NIH publication No. 91-3242)).

- [0051] 항원 결합은 무손상 항체의 "단편" 또는 "항원-결합 단편"에 의해 수행될 수 있다. 본원에서, 상기 용어는 둘 다 상호 교환적으로 사용된다. 용어 항체의 "항체 단편" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는, VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; 힌지 영역에서 이황화 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; VH 도메인으로 구성된 단일 도메인 항체(dAb) 단편(문헌[Ward 등, 1989. *Nature* 341:544-546]); 및 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 Fc 영역 중 모두 또는 일부가 결합된 항원-결합 단편이다.
- [0052] "단일 사슬 가변 단편(scFv)"은, VL 영역 및 VH 영역이 쌍을 이루어서 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 사슬이다(단일 사슬 Fv(scFv)로도 알려져 있음; 예를 들어, 문헌[Bird 등, 1988. *Science* 242:423-426]; 및 문헌[Huston 등, 1988. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883] 참조). 2개의 도메인 VL 및 VH가 별도의 유전자에 의해 코딩되더라도, 이들은, 이들을 단일 단백질 사슬로 만들 수 있게 하는 인공 펩타이드 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 결합될 수 있다. 이러한 단일 사슬 항체는 하나 이상의 항원 결합 모이어티를 포함한다. 이들 항체 단편은 당업자에게 알려진 종래의 기법을 사용하여 수득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 이용성을 위해 스크리닝된다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단일클론 항체" 및 약어 "mAb" 및 "mAb"는 실질적으로 상동성인 항체의 집단으로부터 수득되는 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 최소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 고도로 특이적이고, 단일 항원에 대한 것이다. 더욱이, 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)에 대해 상이한 항체를 포함하는 다중클론 항체 조제물과는 대조적으로, 각각의 mAb는 항원 상의 단일 결정기에 대한 것이다. 수식어 "단일클론"은 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 필요로 하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 단일클론 항체는 예를 들어, 하이브리도마를 포함한 항체-생성 세포의 단일 클론에 의해 생성될 수 있다. 용어 "하이브리도마"는 일반적으로, 배양된 신생물 림프구와 모 세포의 특이적인 면역 잠재성을 발현하는 프라이밍된(primed) B-림프구 또는 T-림프구 사이의 세포-융합의 생성물을 지칭한다.
- [0054] 관심 항원(예를 들어, CD14)에 "결합하는" 항체는, 이러한 항체가 항원을 발현하는 세포 또는 조직을 표적화하는 데 있어서 치료제로서 유용하고 다른 단백질과 유의하게 교차-반응하지 않도록 하기에 충분한 친화도로 항원에 결합하는 것이다. 이러한 구현예에서, "비-표적" 단백질에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들어, 형광 활성화된 세포 분류(FACS) 분석, 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA), 면역침전 또는 방사성면역침전(RIA)에 의해 결정되는 바와 같이 특정 표적 단백질에 대한 항체, 올리고펩타이드 또는 다른 유기 분자의 결합의 약 10% 미만일 것이다. 그러므로, CD14를 길항시키는 항체는 적합하게는, 전염증성 사이토카인/케모카인을 포함한 전염증성 매개자의 생성을 저해하거나 저하시킨다. 표적 분자에 대한 항체의 결합과 관련하여, 특정 폴리펩타이드 또는 특정 폴리펩타이드 표적 상의 에피토프에 대한 "특이적 결합" 또는 "~에 특이적으로 결합한다" 또는 "~에 특이적인"이라는 용어는, 비-특이적인 상호작용과 측정 가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은 예를 들어, 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자인 대조군 분자의 결합과 비교하여 분자의 결합을 결정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적, 예를 들어, 과량의 비-표지된 표적과 유사한 대조군 분자와의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우, , 프로브에 대한 표지된 표적의 결합이 과량의 비표지된 표적에 의해 경쟁적으로 저해되는 경우 특이적 결합이 표시된다. 항체가 결합하는 항원의 특이적인 영역은 전형적으로, "에피토프"로서 지칭된다. 용어 "에피토프"는 광범위하게는, 항체 또는 T-세포 수용체에 의해 특이적으로 인식되거나 그렇지 않다면 분자와 상호작용하는 항원 상의 부위를 포함한다. 일반적으로 에피토프는 아미노산 또는 탄수화물 또는 당 측쇄와 같은 분자의 활성 표면 기(grouping)이고, 일반적으로 특이적인 3-차원 구조적 특징, 뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을 가질 수 있다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 실제로 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 모든 것이 에피토프가 될 수 있다.
- [0055] 본 명세서 전반에 걸쳐, 문맥상 다르게 필요로 하지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)", "포함한다" 및 "포함하는"은 언급된 단계 또는 요소 또는 단계나 요소의 군의 포함을 내포하지만 임의의 다른 단계 또는 요소 또는 단계나 요소의 군의 배제를 의미하는 것으로 이해될 것이다. 그러므로, 용어 "포함하는" 등의 사용은, 나열된 요소가 필요하거나 의무적이지만, 다른 요소가 선택적이고 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있음을 나타낸다. "~로 구성되는"이란, 어구 "~으로 구성되는"에 따라오는 모든 것을 포함하고 이로 제한됨을 의미한다. 그러므로, 어구 "~로 구성되는"은, 나열된 요소가 필요하거나 의무적이고, 다른 요소가 존재하지 않음을 나타낸다. "~로 본질적으로 구성되는"이란, 어구 다음에 나열된 임의의 요소를 포함하고, 나열된 요소에

대해 개시내용에서 명시된 활성 또는 작용을 방해하거나 기여하지 않는 다른 요소로 제한됨을 의미한다. 그러므로, 어구 "~로 본질적으로 구성되는"은, 나열된 요소가 필요하거나 의무적이지만, 다른 요소가 선택적이고 이러한 다른 요소가 나열된 요소의 활성 또는 작용에 영향을 미치거나 미치지 않는지의 여부에 따라 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있음을 나타낸다.

- [0056] 병태를 치료하는 것과 관련하여 "유효량"이란, 해당 질환의 증상 발생의 예방, 이러한 증상의 저지, 및/또는 기존의 증상의 치료에 효과적인 단일 용량으로 또는 시리즈의 일부로서, 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에게 제제 또는 조성물의 양을 투여하는 것을 의미한다. 유효량은 치료될 개체의 연령, 건강 및 신체적 조건, 및 질환의 증상이 분명한지의 여부, 치료될 개체의 분류군(taxonomic group), 조성물의 제형, 의학적 상황의 평가, 및 다른 관련 인자에 따라 다양할 것이다. 최적의 투여 스케줄은 대상체의 신체에 축적된 약물을 측정하여 계산할 수 있다. 최적의 투여량은 개별 대상체에서 상대적 약효에 따라 다양할 수 있고, 일반적으로 시험관내 및 생체내 동물 모델에서 효과적인 것으로 밝혀진 EC50 값에 기초하여 추정될 수 있다. 당업자는 최적의 투여량, 투여 방법 및 반복률을 쉽게 결정할 수 있다. 그 양은 일상적인 실험을 통해 결정될 수 있는 상대적으로 넓은 범위에 속할 것으로 예상된다.
- [0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역 세포"는 면역계에 속하는 세포를 지칭한다. 면역 세포는 조혈 기원의 세포, 예컨대 T 림프구 (T 세포), B 림프구(B 세포), 자연 살해(NK) 세포, 과립구, 호중구, 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 및 이들 중 임의의 것의 특수한 형태, 예를 들어, 형질세포양 수지상 세포(plasmacytoid dendritic cell), 랑게르한스 세포(Langerhans cell), 혈장 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, T 헬퍼 세포, 및 세포독성 T 림프구(CTL)를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다.
- [0058] 본원에 사용된 바와 같이 세포에 의한 "전염증성 매개자의 생성"에 관하여 "저해하다", "저해하는", "저하시키다" 또는 "저하시키는" 등의 용어는 말초 세포에 의해 생성되는 전염증성 매개자(들)의 수준 또는 양의 적어도 작지만 측정 가능한 감소를 지칭한다. 구현예에서, 세포에 의한 전염증성 매개자의 생성은 비-치료된 대조군에 비해 적어도 20%만큼 저해되거나 저하되며; 더 많은 구현예에서, 저해 또는 저하는 적어도 50%이고; 보다 더 많은 구현예에서, 저해 또는 저하는 적어도 70%이며, 구현예에서, 저해 또는 저하는 적어도 80%이다. 전염증성 매개자 생성에서 이러한 감소는 생체내 구현예에서 염증성 매개자 캐스케이드의 유해 효과를 감소시킬 수 있다.
- [0059] 적합한 시험관내 검정(예를 들어 ELISA, RT-PCR)은 말초 세포에 의한 전염증성 매개자의 생성을 저해하거나 저하시키는 데 있어서 CD14 길항제 항체의 효능을 평가하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 경쟁적 RT-PCR 기법은 세포 내에서 수득되는 사이토카인 mRNA의 수준을 측정하는 데 사용될 수 있고, 세포에서 방출되는 발현된 사이토카인의 수준은 예를 들어, 특정 사이토카인에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 단일클론 항체를 사용하는 샌드위치 ELISA에 의해 측정될 수 있다. 생체내 스크리닝은 또한, 당업계에 잘 알려진 하기 절차에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 동물 모델(예를 들어, 마우스)에게 CD14 길항제 항체를 투여하고, 다양한 사이토카인의 수준을 평가하기 위해 혈액을 수집한다. 당업자는 사이토카인 생성의 측정에 이용할 수 있는 기법에 숙달되어 있을 것이다. 결과에 기초하여, 적절한 투여량 범위 및 전신 투여 경로가 또한 결정될 수 있다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "허혈증"은 혈액을 공급하는 혈관의 수축 또는 막힘에 의해 야기되는, 신체의 일부로의 혈액의 부적절한 또는 중단된 유동을 지칭한다.
- [0061] 용어 "저산소성-허혈성 뇌 손상"은 뇌로의 산소 또는 혈액 공급의 절대적인 또는 상대적인 부족으로 인해, 결과적으로 대뇌 조직의 손상 또는 기능장애를 지칭한다. 저산소성-허혈성 뇌 손상은 예를 들어, 심장 마비, 호흡성 허혈성 뇌졸중, 두부 외상, 교액(strangulation) 또는 중독(예를 들어 일산화탄소 중독 또는 약물 과용)을 포함하여 다양한 질환, 공격(insult) 또는 손상의 결과일 수 있다. 중증 또는 장기간의 대뇌 허혈증은 허혈성 캐스케이드에 의해 매개되는 의식 불명, 뇌 손상 또는 사망(예를 들어 신경 장애)를 초래할 것이다.
- [0062] "단리된"이란, 물질의 본래의 상태에서 통상적으로 동반되는 구성요소가 실질적으로 또는 본질적으로 없는 물질을 의미한다.
- [0063] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "리간드"는 수용체에 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다.
- [0064] "약학적으로 허용 가능한 담체"는 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 못한 것이 아닌 물질로 이루어진 약학적 비히클을 의미하며, 즉, 물질은 임의의 또는 실질적인 부반응을 야기하지 않으면서 선택된 활성제와 함께 대상체에게 투여될 수 있다. 담체는 부형제 및 다른 첨가제, 예컨대 희석제, 세정제, 착색제, 습윤 또는 유화 제제, pH 완충제, 보존제, 형질주입제 등을 포함할 수 있다.
- [0065] 유사하게는, 본원에 제공되는 바와 같은 화합물의 "약물학적으로 허용 가능한" 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물

또는 유도체는 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 못한 것이 아닌 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물 또는 유도체이다.

[0066] 용어 "폴리뉴클레오타이드," "유전 물질," "유전적 형태," "핵산" 및 "뉴클레오타이드 서열"은 RNA, cDNA, 게놈 DNA, 합성 형태 및 혼합된 중합체, 센스 가닥과 안티센스 가닥 둘 다를 지칭하고, 당업자가 쉽게 이해하게 될 바와 같이 화학적으로 또는 생화학적으로 변형될 수 있거나 비-천연 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 함유할 수 있다.

[0067] 용어 "전염증성 매개자"는 염증을 선호하는 면역조절제를 의미한다. 이러한 제제는 사이토카인, 예컨대 케모카인, 인터루킨(IL), 림포카인, 및 종양 괴사 인자(TNF), 뿐만 아니라 성장 인자를 포함한다. 구체적인 구현예에서, 전염증성 매개자는 "전염증성 사이토카인"이다. 전형적으로, 전염증성 사이토카인은 IL-1 α , IL-1 β , IL-6, 및 TNF- α 를 포함하며, 이들은 대체로 초기 반응을 담당한다. 다른 전염증성 매개자는 LIF, IFN- γ , IFN- β , IFN- α , OSM, CNTF, TGF- β , GM-CSF, TWEAK, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-8, IL-16, IL-22, IL-23, IL-31 및 IL-32를 포함한다(문헌[Tato 등, 2008. *Cell* 132:900; *Cell* 132:500, *Cell* 132:324]). 전염증성 매개자는 내인성 발열원(IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α)으로서 작용하며, 대식세포와 중간엽(mesenchymal) 세포(섬유아세포, 상피 세포 및 내피 세포 포함) 둘 다에 의한 2차 매개자 및 전염증성 사이토카인의 합성을 상향조절하고, 급성기 단백질의 생성을 자극하며, 염증성 세포를 유인할 수 있다. 구체적인 구현예에서, 용어 "전염증성 사이토카인"은 TNF- α , IL-1 α , IL-6, IFN β , IL-1 β , IL-8, IL-17 및 IL-18에 관한 것이다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, "뇌졸중"은, 뇌 또는 뇌간으로의 혈액 공급장애로 인해 통상 급속하게 발병하는 뇌 기능(들)의 소실을 지칭한다. 방해는, 예를 들어, 혈전증 또는 색전증에 의해 야기되는 허혈중(혈액의 결여)일 수 있거나, 출혈로 인한 것일 수 있다. 일부 예에서, 뇌 기능의 소실은 신경 세포 사멸에 의해 동반된다. 일례에서, 뇌졸중은 대뇌 또는 이의 영역으로부터 또는 이들로의 혈액의 장애 또는 소실에 의해 야기된다. 뇌졸중은, 24시간 넘게 지속되거나 24시간 내에 사망에 의해 중단되는 대뇌혈관 원인의 신경학적 결손이다(세계 보건 기구에 의해 정의된 바와 같음). 뇌졸중의 증상은 편측 마비(신체 한쪽 면의 마비); 반불완전마비(신체의 한쪽 면의 약화); 얼굴의 근육 약화; 저린감; 감각의 감소; 후각, 미각, 청각, 또는 시각의 변화; 후각, 미각, 청각 또는 시각의 상실; 눈꺼풀 처짐(안검하수); 안근의 검출 가능한 약화; 구토 반사의 저하; 삼킴 능력의 저하; 빛에의 동공 반응도의 저하; 얼굴 감각의 저하; 균형 저하; 안구진탕증; 호흡율의 변화; 심박동수의 변화; 머리를 한쪽 면으로 돌리는 능력의 저하 또는 불능과 함께 흉쇄유돌근의 약화; 혀의 약화; 실어증(언어를 말하거나 이해하기의 불능); 운동 불능(자발적인 움직임의 변화); 시야 결손; 기억 결손; 편측무시 또는 편측공간 무시(병변 반대편의 시야 측면 상의 공간에 대한 집중의 결손); 체계적이지 못한 사고; 착란; 성욕과잉 몸짓의 발증; 질병 실인증(결손의 존재에 대한 지속적인 부정); 보행 곤란; 운동 협응의 변화; 현기증; 불규형; 의식 소실; 두통; 및/또는 구토를 포함한다. 기간과 관련하여 용어 "뇌졸중-후"는, 뇌졸중의 최초 증상(들)의 발병 후 기간을 의미한다. 그러므로 예를 들어, "뇌졸중-후 6시간"이라는 지칭은 뇌졸중 증상의 발병 후 6시간을 의미한다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "전신 투여" 또는 "전신적으로 투여되는" 또는 "전신 투여되는"은, 제제를 중추 신경계 외부의 대상체 내로 도입하는 것을 의미한다. 전신 투여는 척수 또는 뇌로 직접 투여하는 것 이외의 임의의 투여 경로를 포괄한다. 이와 같이, 척추강 내(intrathecal) 및 경막 외(epidural) 투여, 뿐만 아니라 두개 내 주사 또는 이식은 용어 "전신 투여" 또는 "전신적으로 투여되는" 또는 "전신 투여되는"의 범위 내에 있지 않은 것이 분명하다. 본원에 기재된 바와 같이 제제(예를 들어 항체) 또는 약학적 조성물은 임의의 허용 가능한 형태, 예컨대 정제, 액체, 캡슐, 분말 등으로; 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 피 하 또는 비경구 주사에 의해; 경 피 확산 또는 전기영동에 의해; 그리고 미니펌프 또는 다른 이식된 연장 방출 장치 또는 제형에 의해 전신으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 전신 투여는 복강 내, 정맥 내, 피 하 및 비강 내 투여, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 경로에 의해 수행된다.

[0070] 본원에서 CD14 길항제 항체의 "단일 용량"이라는 지칭은, 대상체가 급성 신경염증성 손상 후 단 1회 용량의 항체를 예를 들어 하나의 볼루스 주사 또는 하나의 별개의 주입으로 투여받음을 의미한다. 대상체가 추가의 급성 신경염증성 손상을 앓는 경우, 대상체는 해당 추가의 급성 신경염증성 손상에 대해 단일 용량의 항체를 투여받을 수 있다. 그러므로, 단일 용량이라는 지칭은, 대상체가 각각의 급성 신경염증성 손상 경우에 대해 단 1회 용량의 항체를 받음을 의미한다.

[0071] 본원에서 상호 교환적으로 사용되는 용어 "대상체", "환자" 및 "개체"는 급성 신경염증성 손상을 앓고 있는 임

의의 대상체, 특히 척추동물 대상체, 더욱 더 특히 포유류 대상체(예를 들어 인간)를 지칭한다.

[0072] 용어 "외상성 뇌 손상" 또는 "TBI"는 외부적인 신체 외상에 의해 야기되는 뇌 손상을 지칭한다. TBI를 초래하는 상황의 비제한적인 예는 낙상, 차량 충돌, 스포츠 충돌, 및 싸움을 포함한다. 상기 용어는 폐쇄성-두부 손상(closed-head injury), 뇌진탕(concussion) 또는 타박상(contusion) 및 관통 두부 손상(penetrating head injury)을 포함하여 경증 TBI와 중증 TBI를 둘 다 포함한다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는" 등은, 치료를 필요로 하는 대상체, 즉, 급성 신경염증성 손상을 앓은 대상체에서 요망되는 약물학적 및/또는 생리학적 효과를 수득하는 것을 지칭한다. "치료"란, 급성 신경염증성 손상의 하나 이상의 증상을 개선하거나 예방하는 것; 신경학적 상해 또는 신경학적 결손을 개선하거나 예방하는 것; 및/또는 삶의 질을 향상시키거나 연장시키는 것을 의미한다. "치료", "치료하다" 또는 "치료하는"이라는 지칭은, 급성 신경염증성 손상의 임의의 또는 모든 증상을 역전시키거나 예방하거나, 신경학적 상해 또는 신경학적 결손을 역전시키거나 예방하는 것을 반드시 의미하지는 않는다. 예를 들어, 대상체는 궁극적으로, 장기간의 신경학적 결손을 앓을 수 있지만, 치료를 받지 않았을 때의 결손의 정도 또는 삶의 질에 비해 결손의 정도는 감소되고/거나 삶의 질은 향상된다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, CD14 길항제 항체의 투여에 대한 손상-후 또는 뇌졸중-후 기간에 관하여 "최대"는, 대상체가 손상(예를 들어 뇌졸중)의 치료 동안 이 시간을 지나서 어떠한 CD14 길항제 항체도 투여 받지 않음을 의미한다. 그러므로, 예를 들어, "손상-후 최대 48시간까지" 대상체에게 CD14 길항제 항체를 투여한다라는 말은, CD14 길항제 항체가 손상-후 0 내지 48시간 사이의 어느 시점에서든 대상체에게 투여될 수 있지만 48시간 이후에는 어떠한 시점에서든 투여될 수 없음을 의미한다. 투여는 1회 이상의 용량의 CD14 길항제 항체를 포함할 수 있으나, 지정된 기간, 예를 들어 손상-후 48시간 이후에는 어떠한 용량도 투여되지 않을 것이다. 그러나, 대상체가 추가의 급성 신경염증성 손상을 앓는다면, 대상체는 정의된 기간 이내에 해당하는 추가의 급성 신경염증성 손상에 대해 CD14 길항제 항체를 투여 받을 수 있는 것으로 이해된다.

[0075] 본원에서 기재된 각각의 구현에는 다르게 구체적으로 언급되지 않는 한 각각의 그리고 모든 구현에 *준용하여* 적용되어야 한다.

[0076] **2. 신경염증성 손상을 치료하기 위한 조성물 및 방법**

[0077] 본 개시내용은 급성 신경염증성 손상을 치료하기 위한 CD14 길항제 항체를 포함하는 방법, 용도 및 조성물을 제공한다.

[0078] **2.1CD14 길항제 항체**

[0079] 본 개시내용은, CD14(예를 들어 mCD14 또는 sCD14)에 결합하고 CD14에의 DAMP 또는 PAMP의 결합을 차단하며, 및/또는 CD14에 결합하고 전염증성 사이토카인의 생성을 포함하여 전염증성 매개자의 생성을 초래하는 CD14 작용제-매개 반응을 저해하거나 저하시키는 임의의 CD14 길항제 항체를 고려한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CD14 길항제 항체는 CD14에의 CD14 작용제, 적합하게는 DAMP 또는 PAMP의 결합을 저해하여, 전염증성 사이토카인의 생성을 저해하거나 저하시킨다. 이러한 유형의 예시적인 예에서, CD14 길항제 항체는, 인간 CD14의 아미노산 7 내지 아미노산 14의 영역 중 적어도 일부에 포함되는 에피토프에 결합하는 3C10 항체(문헌[van Voochris 등, 1983. *J. Exp. Med.* 158: 126-145]; 문헌[Juan 등, 1995. *J. Biol. Chem.* 270(29): 17237-17242]), CD14의 아미노산 57 내지 아미노산 64의 영역 중 적어도 일부에 포함되는 에피토프에 결합하는 MEM-18 항체(문헌[Bazil 등, 1986. *Eur. J. Immunol.* 16(12):1583-1589]; 문헌[Juan 등, 1995. *J. Biol. Chem.* 270(10): 5219-5224]), LPS의 결합을 저해하고 전염증성 사이토카인의 생성을 억제시키는 4C1 항체(문헌[Adachi 등, 1999. *J. Endotoxin Res.* 5: 139-146]; 문헌[Tasaka 등, 2003. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*; 2003. 29(2):252-258]), 뿐만 아니라 28C5 및 23G4 항체, 및 부분적으로 LPS의 결합을 저해하고 전염증성 사이토카인의 생성을 억제시키는 18E12 항체(Leturcq 등의 미국 특허 제5,820,858호, 제6,444,206호 및 제7,326,569호)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CD14 길항제 항체는 TLR, 예컨대 TLR4에의 CD14의 결합을 저해하여, CD14-작용제 매개 반응을 차단시키며, 이의 예시적인 예는 국제 공보 W02002/42333호에 개시된 F1024 항체를 포함한다. CD14 길항제 항체에 관한 각각의 상기 참조문헌은 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다. CD14 길항제 항체는 전장 면역글로불린 항체 또는 무손상 항체의 항원-결합 단편일 수 있으며, 이의 대표적인 예는 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편, 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편, VH 도메인으로 구성된 단일 도메인 항체(dAb) 단편(문헌[Ward 등, 1989. *Nature* 341:544-546]); 및 단리된 CDR을 포함한다. 적합하게는, CD14 길항제 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체이다.

- [0080] 일부 구현예에서, CD14 길항제 항체는 미국 특허 제5,820,858호에 개시된 항체로부터 선택된다:
- [0081] (1) 다음을 포함하는 항체:
- [0082] 서열: QSPASLAVSLGQRATISC RASESVDSFGNSFMH WYQKAGQPPKSSIIY RANLES GIPARFSGSGSRTDFLTINPVEADDVATYFC QQSYEDPWT FGGGTKLGNQ[SEQ ID NO: 1](3C10 VL)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VL 도메인; 및
- [0083] 서열: LVKPGGSLKLSCVASGFTFS SYAMS WVRQTPEKRLEWVA SISSGGTTYYPDNVKG RFTISRDNARNILYQMSSLRSEDTAMYICAR GYYDYHY WGQGTTLTVSS[SEQ ID NO: 2](3C10 VH)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VH 도메인;
- [0084] (2) 다음을 포함하는 항체:
- [0085] 서열: QSPASLAVSLGQRATISC RASESVDSYVNSFLH WYQKPGQPPKLLIY RANLQS GIPARFSGSGSRTDFLTINPVEADDVATYCC QQSNEDPTT FGGGTKLEIK[SEQ ID NO: 3](28C5 VL)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VL 도메인; 및
- [0086] 서열: LQQSGPGLVKPSQSLTCTVTGYSIT SDSAWN WIRQFPGNRLEWGM YISYSGSTSYNPSLKS RISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCVR GLRFAY WGQGTTLTVSA[SEQ ID NO: 4](28C5 VH)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VH 도메인; 및
- [0087] (3) 다음을 포함하는 항체:
- [0088] 서열: QTPSSLSASLGDRVTISC RASQDIKYNLN WYQPGGTIVKVLIIY YTSRLHS GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFC QRGDTLPWT FGGGTKLEIK[SEQ ID NO: 5](18E12 VL)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VL 도메인; 및
- [0089] 서열: LESGPGLVAPSQSLTCTVSGFSLT NYDIS WIRQPPGKLEWLG VIWTSGGTNYNSAFMS RLSITKDENSEQVFLKMNGLQIDDTGIYYCVR GDGNFYLYNFDY WGQGTTLTVSS[SEQ ID NO: 6](18E12 VH)를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는 VH 도메인.
- [0090] 또한, 상기 항체의 VL 및 VH CDR 서열을 포함하는 항체가 고려되며, 이의 대표적인 구현예는 하기 항체를 포함한다:
- [0091] (1) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASESVDSFGNSFMH[SEQ ID NO: 7](3C10 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLES[SEQ ID NO: 8](3C10 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSYEDPWT[SEQ ID NO: 9](3C10 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SYAMS[SEQ ID NO: 10](3C10 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 SISSGGTTYYPDNVKG[SEQ ID NO: 11](3C10 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GYYDYHY[SEQ ID NO: 12](3C10 H-CDR3)를 포함함;
- [0092] (2) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASESVDSYVNSFLH[SEQ ID NO: 13](28C5 L-CDR1)를 포함하며; L-CDR2는 서열 RANLQS[SEQ ID NO: 14](28C5 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QQSNEDPTT[SEQ ID NO: 15](28C5 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 SDSAWN[SEQ ID NO: 16](28C5 H-CDR1)을 포함하며; H-CDR2는 서열 YISYSGSTSYNPSLKS[SEQ ID NO: 17](28C5 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GLRFAY[SEQ ID NO: 18](28C5 H-CDR3)를 포함함; 및
- [0093] (3) 다음을 포함하는 항체: a) L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3을 포함하는 항체 VL 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: L-CDR1은 서열 RASQDIKYNLN[SEQ ID NO: 19](18E12 L-CDR1)을 포함하며; L-CDR2는 서열 YTSRLHS[SEQ ID NO: 20](18E12 L-CDR2)를 포함하고; L-CDR3은 서열 QRGDTLPWT[SEQ ID NO: 21](18E12 L-CDR3)를 포함함; 및 b) H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는 항체 VH 도메인, 또는 이의 항원 결합 단편, 여기서: H-CDR1은 서열 NYDIS[SEQ ID NO: 22](18E12 H-CDR1)를 포함하며; H-CDR2는 서열 VIWTSGGTNYNSAFMS[SEQ ID NO: 23](18E12 H-CDR2)를 포함하고; H-CDR3은 서열 GDGNFYLYNFDY[SEQ ID NO: 24](18E12 H-CDR3)를 포함함.
- [0094] 일부 구현예에서, CD14 길항제 항체는 인간화된 것이다. 이러한 유형의 예시적인 예에서, 인간화 CD14 길항제 항체는 적합하게는 CD14 길항제 항체(예를 들어, 상기 기재된 CD14 길항제 항체 중 하나)에 상응하는 공여자 CDR 세트, 및 인간 수용기 프레임워크를 포함한다. 인간 수용기 프레임워크는, 하기 잔기로 이루어진 군으로부터

초 검정에서, CD14 및/또는 항체는 숙주 세포에 대해 내인성일 수 있거나, 숙주 세포 또는 조직 내로 도입될 수 있거나, 발현 작제물 또는 백터의 발현을 야기하거나 가능하게 함으로써 숙주 세포 또는 조직 내로 도입될 수 있거나, 세포에서 내인성 유전자로부터의 발현을 자극하거나 활성화시킴으로써 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 이러한 세포-기초 방법에서, CD14의 활성의 양은, 제제가 세포에서 예컨대 세포에서의 CD14 발현의 조절을 통해 또는 세포 내에서 CD14 단백질의 불안정화를 통해 CD14의 양을 변경시키고 있는지, 또는 세포의 CD14 작용제 활성을 변경시키는지의 여부를 결정하기 위해 항체의 존재 또는 부재 하에 평가될 수 있다. 항체의 존재 하에 세포 표면 상에서 CD14의 저하된 양 또는 더 낮은 CD14 작용제 활성의 존재는, 항체가 본 개시내용에 따른 용도에 적합한 CD14의 길항제일 수 있음을 나타낸다.

[0100] 일부 예에서, 항체가 또 다른 세포성 구성요소, 적합하게는 CD14의 결합 파트너, 예컨대 분비되거나(예를 들어, MD2) 세포막 상에 위치하는(예를 들어, TLR4) CD14 결합 파트너에 대한 실질적인 또는 검출 가능한 결합을 결여 시키는지의 여부가 추가로 결정되어, 항체가 CD14의 특이적 길항제임을 결정한다. 이러한 유형의 비제한적인 예에서, 항체는 CD14 작용제, 예컨대 DAMP 또는 PAMP의 존재 하에 (1) 세포의 표면 상에 CD14를 발현하는 야생형 세포(예를 들어, 면역 세포, 예컨대 대식세포), 및 (2) CD14 음성 세포(예를 들어, (1)과 같으나 *CD14* 유전자에서 기능의 소실을 갖는 면역 세포)와 접촉된다. 항체가 CD14 음성 세포가 아닌 야생형 세포의 CD14 작용제 활성을 저해한다면, 이는, 항체가 CD14 특이적 길항제임을 나타낸다. 이러한 유형의 세포는 일상적인 절차 또는 동물을 사용하여 작제될 수 있다.

[0101] 다른 예에서, 잠재적인 CD14 길항제 항체는 예를 들어 동물 모델에서와 같이 *생체내에서* 평가된다. 이러한 *생체내* 모델에서, 항체의 효과는 순환(예를 들어, 혈액)에서, 또는 다른 기관, 예컨대 간, 신장 또는 심장에서 평가될 수 있다. 특정 예에서, 허혈증 모델은 항체의 활성을 평가하는 데 사용된다.

[0102] CD14의 예시적인 길항제 항체는 항체의 부재 시와 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 75%, 또는 적어도 85% 이상의 CD14 활성 또는 수준의 저하에 영향을 미친다. 일부 예에서, 항체는, CD14의 작용제 활성 또는 수준이 항체의 존재 하에 더 이상 검출 가능하지 않도록 CD14 작용제 활성 또는 수준의 저하를 초래할 수 있다. 이러한 저하는 시험되는 시료에서, 또는 예를 들어 동물 모델, 특히 순환계 또는 간, 신장 또는 심장과 같은 기타 기관과 같은 동물의 조직에서 방법이 수행되는 경우에 나타날 수 있다.

[0103] 바람직하게는, 항체는 상기 기재된 바와 같은 CD14의 특이적 길항제이다. 그러나, 이는, CD14의 특이적 길항제가 표적-외 길항제 활성의 완전한 부재를 가짐을 의미한다. 이러한 측면에서, CD14의 특이적 길항제는 다른 세포성 구성요소에 무시할 만한 또는 미미한 직접적 결합 및 효과를 가질 수 있으며, 따라서 비-CD14 세포성 구성요소의 활성, 신호전달 또는 발현의 길항작용은 CD14의 활성, 신호전달 또는 발현에 미치는 해당 제제의 직접 결합 및 효과의 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만, 또는 0.1% 미만이다.

[0104] CD14의 수준 또는 양은 CD14 유전자의 발현을 평가함으로써 측정될 수 있다. 유전자 발현은 mRNA 생성 또는 수준에서 또는 단백질 생성 또는 수준에서 살펴봄으로써 평가될 수 있다. mRNA 및 단백질과 같은 발현 생성물은 당업계에 알려진 방법에 의해 식별되거나 정량화될 수 있다. 이러한 방법은 관심 mRNA를 특이적으로 식별하기 위해 혼성화를 이용할 수 있다. 예를 들어 이러한 방법은 PCR 또는 실시간 PCR 접근법을 수반할 수 있다. 관심 단백질을 식별하거나 정량화하기 위한 방법은, 해당 단백질에 결합하는 항체의 용도를 수반할 수 있다. 예를 들어, 이러한 방법은 웨스턴 블롯팅을 수반할 수 있다. CD14 유전자 발현의 조절은 항체의 존재 및 부재 하에 비교될 수 있다. 그러므로, 항체의 부재 하에 관찰되는 수준과 비교하여 CD14 유전자 발현을 저하시키는 항체가 식별될 수 있다. 이러한 항체는 본 개시내용에 따른 CD14의 적합한 길항제일 수 있다.

[0105] 본 개시내용에 따라 사용하기에 적합한 길항제 항체를 식별하는 방법은 CD14의 작용제 활성을 평가할 수 있다. 예를 들어, 이러한 방법은 말초 혈액 단핵 세포를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 세포는 예를 들어 LPS를 이용한 자극에 반응하여 사이토카인, 예컨대 IL-1 α , IL-6, TNF- α , IFN- β , IL-1 β , IL-17 및 IL-8을 생성할 것이다. 따라서, 상기 방법은 말초 혈액 단핵 세포를 항체 또는 비히클과 병용하는 단계 및 LPS를 첨가하는 단계를 포함할 수 있다. 그 후에, 세포는 소정량의 시간(예를 들어, 24시간) 동안 인큐베이션되어, 사이토카인과 같은 전염증성 매개자의 생성을 가능하게 할 수 있다. 그 후에, 해당 기간 이내에 세포에 의해 생성되는 사이토카인, 예컨대 IL-1 α , IL-6, TNF- α , IFN- β , IL-1 β , IL-17 및 IL-8의 수준이 평가될 수 있다. 항체가 항-CD14 특성을 갖는다면, 이러한 사이토카인의 생성은 비히클-처리 세포와 비교하여 감소되어야 한다.

[0106] 2.2보조제(ancillary agent) 및 개입

[0107] CD14 길항제 항체는 단독으로 또는 다른 활성제("보조제"로도 지칭됨) 또는 다른 개입과 병용되어 투여될 수 있

다. 일례에서, 길항제 항체는 혈전용해제, 예컨대 조직 플라스미노겐 활성화자(tPA, 예를 들어 알테플라제(alteplase), 데스모테플라제(desmoteplase), 테넥테플라제(tenecteplase) 또는 레테플라제(reteplase)), 스트렙토키나제(streptokinase), 유로키나제(urokinase), 플라스민 및 마이크로플라스민과 병용되어 투여된다. 다른 보조제는 신경보조제, 예컨대 NMDA 길항제(예를 들어 NA-1), 항-CD49d 항체(예를 들어 나탈리주맙(natalizumab)), NXY-059, 및 에다바론(edavarone); 신경회복제(neurorepair agent), 예컨대 줄기세포, 피피트린- α (pifithrin- α), 골 형성 단백질 7(BMP7), 뇌-유래 신경영양 인자(BDNF), 신경교세포주-유래 신경영양 인자(GDNF), 표피 성장 인자(EGF), 기본(basic) 섬유아세포 성장 인자(bFGF) 및 코카인-조절 및 암페타민-조절 전사체(CART); 항혈소판제, 예컨대 아스피린; 및 항응고제, 예컨대 헤파린, 다비가트란(dabigatran), 아픽사반(apixaban), 에독사반(edoxaban) 및 리바록사반(rivaroxaban)을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 또 다른 예에서, 항체의 투여는 개입, 예컨대 혈전 절제술, 치료적 저체온법, 원격 허혈성 전처치, 및/또는 두개 외 또는 두개 내 초음파혈전 용해와 병용된다.

[0108] 병용 치료법이 요망될 때, CD14 길항제 항체는 하나 이상의 보조제 또는 개입과 별도로, 동시적으로 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 이는 2개 유형의 제제를 포함하는 단일 조성물 또는 약물학적 제형을 전신적으로 투여함으로써, 또는 2개의 별도의 조성물 또는 제형을 동시시간에 투여함으로써 달성될 수 있으며, 여기서 하나의 조성물은 CD14 길항제 항체 및 다른 보조제를 포함한다. 다른 구현예에서, CD14 길항제 항체를 이용한 치료는 보조제를 이용한 치료를, 수분 내지 수시간 또는 심지어 수일 또는 수주 범위의 간격만큼 선행하거나 후속할 수 있다. 예를 들어, 신경회복제는 CD14 길항제 항체의 투여 후 수시간, 수일 또는 수주에 투여될 수 있다. 대조적으로, 혈전용해제는 CD14 길항제 항체 전에 또는 이와 동일한 시기에 투여될 수 있다.

[0109] 일부 상황에서, 항체 및 보조제는 서로 약 1-12시간 내에 또는 서로 약 2-6시간 내에 투여된다. 다른 상황에서, 치료 기간을 유의하게 연장시키는 것이 바람직할 수 있으나, 1일 이상(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8일) 또는 1주 이상(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8일)이 각각의 투여 사이에 경과한다. 보조제가 CD14 길항제 항체와 별도로 투여되는 구현예에서, 보조제는 CD14 길항제 항체에 사용되는 투여 방법과 상이한 방법에 의해 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0110] 2개 이상의 치료제가 대상체에게 "함께" 또는 "동시에" 투여되는 경우, 이들 치료제는 동일한 시기에 단일 조성물로서, 또는 동일한 시기에 별도의 조성물로서, 또는 별도의 시간에 별도의 조성물로서 투여될 수 있다.

[0111] 2.3조성물

[0112] 본원에 기재된 바와 같이, CD14 길항제 항체의 사용은 단독으로 또는 보조제와 병용되든지 간에, 급성 신경염증성 손상, 예컨대 그러나 비제한적으로 뇌졸중(예를 들어 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중), 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 및 대뇌 출혈을 치료할 수 있다. CD14 길항제 항체 및 선택적으로 보조제는 그 자체로 또는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 투여될 수 있다. 그러므로, 본원에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 데 사용하기 위한 CD14 길항제 항체를 포함하는 조성물이 또한 제공된다.

[0113] CD14 길항제 항체는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 안정화제 또는 부형제(비히클)를 사용하여 종래의 방식으로 제형화되어, 당업계에 알려진 바와 같은 약학적 조성물을 특히 단백질 활성화제와 관련하여 형성할 수 있다. 담체(들)는 조성물의 다른 성분과 양립 가능하고 이의 수혜자(예를 들어 환자)에게 유해하지 않다는 측면에서 "허용 가능"하다. 적합한 담체는 전형적으로, 생리 식염수 또는 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜과 같은 에탄올 폴리올을 포함한다.

[0114] 항체는 중성 또는 염 형태로서 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염(자유 아미노기로 형성됨)을 포함하고, 이는 무기 산, 예컨대 염산 또는 인산, 또는 이러한 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산 및 말레산으로 형성된다. 자유 카르복실기로 형성되는 염은 또한, 무기 염기, 예컨대 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘, 또는 페릭 하이드록사이드, 및 유기 염기, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노에탄올, 히스티딘 및 프로카인으로부터 유래될 수 있다.

[0115] 조성물은 적합하게는 정맥 내, 근육 내, 피 하, 또는 복강 내 투여를 포함한 전신 투여를 위해 제형화될 수 있고, 편리하게는 항체의 멸균 수용액을 포함하며, 이는 바람직하게는 수혜자의 혈액과 등장성이다. 이러한 제형은 전형적으로, 생리학적으로 양립성인 성분, 예컨대 소듐 클로라이드, 글리신 등을 함유하고 생리학적인 조건과 양립성인 완충된 pH를 갖는 물에서 고체 활성 성분을 용해시켜, 수용액을 제조하고, 상기 용액을 멸균시킴으로써 제조된다. 이들은 단위 또는 다중-용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 또는 바이얼로 제조될 수 있다.

[0116] 조성물은 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 단백질, 당류(예를 들어 트레할로스), 아미노산, 무기산 및 이들의 혼

합물과 같은 안정화제를 혼입할 수 있다. 안정화제는 적절한 농도 및 pH로 수용액에서 사용된다. 수용액의 pH는 5.0-9.0의 범위 내에서, 바람직하게는 6-8의 범위 내에서 조정된다. 항체를 제형화하는 데 있어서, 항흡착제가 사용될 수 있다. 다른 적합한 부형제는 전형적으로 아스코르브산과 같은 항산화제를 포함할 수 있다. 조성물은 제어 방출 조제물로서 제형화될 수 있으며, 이는 단백질과 복합체화하거나 이를 흡수하기 위해 중합체의 사용을 통해 달성될 수 있다. 제어 방출 제형에 적절한 중합체는 예를 들어 폴리에스테르, 폴리아미노산, 폴리비닐, 피롤리돈, 에틸렌비닐아세테이트, 및 메틸셀룰로스를 포함한다. 제어 방출을 위한 또 다른 가능한 방법은 항체를 중합체성 물질, 예컨대 폴리에스테르, 폴리아미노산, 하이드로겔, 폴리(락트산) 또는 에틸렌 비닐아세테이트 공중합체의 입자 내로 혼입하는 것이다. 대안적으로, 이들 제제를 중합체성 입자 내로 혼입하는 대신에, 이들 물질을 예를 들어 코아세르베이션 기법에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 각각, 또는 콜로이드 약물 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노입자, 및 나노캡슐에 또는 마이크로에멀전에 포집하는 것이 가능하다.

[0117] CD14 길항제 항체 및 선택적으로 보조제는 또한, 에어로졸 형태로 기도에 직접 투여될 수 있다. 에어로졸로서 사용하기 위해, 용액 또는 현탁액 중의 본 발명의 저해제는 종래의 아주반트와 함께 적합한 프로펠런트(propellant), 예를 들어 프로판, 부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 프로펠런트와 함께 가압 에어로졸 용기에 포장될 수 있다. 본 발명의 물질은 또한, 네블라이저 또는 애틀마이저와 같은 비-가압 형태로 투여될 수 있다.

[0118] 당업자는 제형이 이의 의도된 사용, 즉, 투여 경로에 따라 일상적으로 설계됨을 인식할 것이다.

[0119] **3. 치료 방법**

[0120] 본 개시내용은 급성 신경염증성 손상이 있는 대상체를 치료하는 치료적 방법을 제공한다. 따라서, 이들 방법은 대상체, 예컨대 인간 대상체에서 뇌졸중(예를 들어 허혈성 뇌졸중 또는 출혈성 뇌졸중), 저산소성-허혈성 뇌 손상, 외상성 뇌 손상, 지주막하 출혈 및 대뇌 출혈의 치료를 이의 범위 내에 포함한다.

[0121] 따라서, 대상체에서 급성 신경염증성 손상을 치료하는 방법이 본원에서 고려되며, 상기 방법은 CD14 길항제 항체, 및 선택적으로 보조제를 대상체에게 투여함으로써 수행된다. CD14 길항제 항체, 및 선택적으로 보조제(중합하여 본원에서 "치료제"로 지칭됨)는 대상체에서 의도된 목적, 예컨대 급성 신경염증성 손상의 하나 이상의 증상의 감소 또는 예방을 달성하기 위해 "유효량(들)"으로 투여될 것이다. 환자에게 투여될 치료제(들)의 용량은 대상체에서 유의한 반응, 예컨대 적어도 하나의 증상의 감소를 달성하기에 충분해야 한다. 본 방법의 일부 구현 예에서, CD14 길항제 항체는 단독으로 투여되며, 즉, 다른 활성제 또는 치료제는 급성 신경염증성 손상의 치료 과정에 걸쳐 대상체에게 투여되지 않는다. 다른 예에서, 대상체에게 투여되는 유일한 다른 활성제 또는 치료제는 혈전용해제이다.

[0122] 투여될 치료제(들)의 양 또는 투약 빈도는 대상체의 연령, 성별, 체중 및 일반적인 건강 조건을 포함하여 치료될 대상체에 따라 달라질 수 있다. 이와 관련하여, 투여를 위한 치료제(들)의 정확한 양은 실무자의 판단에 의존할 것이다. 당업자는 일상적인 실험에 의해, 대상체에게 투여하기 위한 본원에 기재된 CD14 길항제 항체, 및 선택적으로 보조제의 효과적이며 무독성인 양을 결정할 수 있을 것이다. 특정 예에서, 대상체에게 투여되는 CD14 길항제 항체의 양은 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 2 mg/kg 내지 20 mg/kg, 또는 5 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 특정 예에서, 대상체에게 투여되는 CD14 길항제 항체의 양은 (약) 0.2, 0.5, 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, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mg/kg이다.

[0123] CD14 길항제 항체는 단일 용량 또는 다중 용량으로서 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, CD14 길항제 항체는 단일 용량(예를 들어 단일 볼루스 주사 또는 단일 별개의 주입)으로서 투여된다. CD14 길항제 항체가 다중 용량으로서 투여되는 구현예에서, 바람직하게는 3개 이하의 용량이 투여되고, 이들은 서로 약 6시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간 또는 72시간 이내에 투여된다. 특정 구현예에서, 단지 1, 2, 또는 3회 용량의 CD14 길항제 항체가 투여된다.

[0124] 전형적으로, CD14 길항제 항체는 손상의 급성기(acute phase)(예를 들어 손상-후 6-48시간) 또는 손상의 조기 아급성기(early subacute phase)(예를 들어 손상-후 48-96시간)에 대상체에게 투여된다. 그러므로, 예시적인 구현예에서, CD14 길항제 항체는 손상-후 최대 4일(예를 들어 뇌졸중-후 4일)까지 임의의 시간에 대상체에게 투여된다. 일례에서, CD14 길항제 항체는 손상-후(예를 들어 뇌졸중-후) 최대 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60,

72, 84 또는 96시간까지 대상체에게 투여된다. 예를 들어, CD14 길항제 항체는 손상-후 최대 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84 또는 96시간까지 단일 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, CD14 길항제 항체는 손상-후 최대 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84 또는 96시간까지 2회 용량으로 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 첫 번째 용량은 손상-후 최대 24시간까지 투여될 수 있고, 두 번째 용량은 추가로 24-48시간 이후에 투여될 수 있다.

[0125] 특정 예에서, CD14 길항제 항체는 손상-후 2 내지 96시간, 4 내지 96시간, 6 내지 96시간, 2 내지 72시간, 4 내지 72시간, 6 내지 72시간, 2 내지 48시간, 4 내지 48시간, 6 내지 48시간, 2 내지 24시간, 4 내지 24시간, 6 내지 24시간, 2 내지 18시간, 4 내지 18시간, 6 내지 18시간, 2 내지 12시간, 4 내지 12시간, 또는 6 내지 12시간에 대상체에게 투여된다.

[0126] 본 발명이 쉽게 이해되고 실제 효과를 발휘할 수 있기 위해, 특정 바람직한 구현예가 이제 하기 비제한적인 실시예에 의해 기재될 것이다.

[0127] **실시예**

[0128] 실시예 1

[0129] **재료 및 방법**

[0130] *CD14 길항제 항체*

[0131] 연구에 사용된 활성제는 상업적으로 입수 가능한 마우스 항-마우스 CD14 mAb(biG53)의 F(Ab')₂ 단편이었다. biG53 F(Ab')₂ 항체를 인간 및 시험관내 연구에서 현재 사용되는 항-인간 CD14 mAb(IC14)에 대한 최상의 대리물(surrogate)로서 선택하였다. IC14는 건강한 인간 대상체에서 그리고 시험관내에서는 인간 미세아교세포/단핵구에서 PAMP 및 DAMP-의존적 사이토카인 생성을 차단한다(도 1). IC14의 종 특이성은 인간, 비-인간 영장류, 및 돼지 CD14에 한정되고, 이는 설치류에서 이의 이용성을 제한한다. 따라서, biG53 항-마우스 CD14의 대리 항체 F(Ab')₂ 단편을 제조하였다. 이 시약은 낮은 내독소/아자이드-무함유 제형을 가지며, 마우스에서 면역원성이 아니고, Implicit Biosciences IC14의 특성을 반영하는 항체 및 보체 의존적 세포독성을 매개하는 Fc 도메인이 결여되어 있다. 이러한 항-CD14 F(Ab')₂는 인간 미세아교세포/단핵구에서 IC14로 관찰된 것과 유사한 용량 의존적 방식으로 PAMP-의존적 사이토카인 생성을 기능적으로 저해하는 것으로 실증되었다(도 1c).

[0132] *마우스에서 필라멘트 폐색에 의한 뇌졸중의 유도*

[0133] 관내 중대뇌동맥 폐색(MCAO) 동물 모델을 인간에서 가장 보편적인 형태의 뇌졸중, 즉, 중대뇌동맥에서의 막힘으로 인한 뇌졸중을 연구하기 위한 최상의 모델 중 하나로서 수용한다. 이 모델에서, 마취 하에, 미세 게이지 봉합사(fine gauge suture)를 마우스의 외경동맥을 통해 중대뇌동맥에 도달할 때까지 꿰매어(threaded up), 레이저 도플러를 사용하여 평가한 뇌의 한쪽 면으로 흐르는 혈류를 차단하였다. 30분 후에 마우스 군에서 실(thread)을 제거하고, 혈류를 복구시켰다. 이는 마우스의 동측 선조체(ipsilateral striatum)에 상해를 초래하고 좌측으로 원을 그리는 것을 포함하는 보행 시 행동 변화를 초래하였다.

[0134] *치료 요법*

[0135] 마우스에게 a) 뇌졸중-후 6시간에서 제1 일에 꼬리 정맥 주사를 통해 5 mg/kg의 단일 정맥 내 용량의 biG53 F(Ab')₂ 항체, 또는 b) 뇌졸중-후 6시간에서 제1 일에 꼬리 정맥 주사를 통해 5 mg/kg의 단일 정맥 내 용량의 biG53 F(Ab')₂ 항체, 그리고 후속적으로 7일 동안 5 mg/kg 용량의 일일 복강 내 biG53 F(Ab')₂ 항체를 투여하였다. 비히클-단독을 투여한 대조군을 또한 연구에 포함시켰다.

[0136] *기능적 평가*

[0137] 모든 행동 시험을 치료에 맹검인 채로 수행하였다. 뇌졸중 전에 그리고 뇌졸중 후 24, 48, 72시간 및 7일에 시험을 수행하였다. 하기 행동 시험을 이 중간 분석에서 사용하였다.

[0138] 마우스를 Clark 등의 방법에 따라 2개의 28점 스케일로 채점하였다(문헌[Neurol. Res. 1997, 19:641-8]). 모발, 귀, 눈, 또는 자세, 자발적인 활동 수준, 및 임의의 간질-유형 행동에서의 임의의 변화를 포함한 동물의 일반적인 안녕을 검사한 제너럴 점수(General Score); 및 신체 대칭성, 보행, 기어오르는 능력, 원을 그리는 행동, 전지 대칭성, 및 위스커(whisker) 반응을 포함한 뇌졸중-특이적 결손을 검사한 포칼 점수(Focal Score)(문

현[McCann 등 PLoS One 9, 2014, e110602]). 로타-로드 시험을 사용하여 앞발 체중 지지를 평가하고, 앞발 재주(forepaw dexterity)를 행-와이어 시험에 의해 평가하였다(문헌[Balkaya 등 Behav. Brain Res. 2018, 352:161-171]).

[0139] 뇌 가공

[0140] 연구 기간(뇌졸중-후 7일)의 종료 시, 마우스를 경추 탈구에 의해 인도적으로 안락사시키고, 조직학적 가공을 위해 전뇌를 수집하였다. 일련의 16 μm 관상면(coronal section)을, 전두엽과 측두엽 및 배측 선조체(dorsal striatum)와 복측 선조체(ventral striatum)를 포괄하기 위해 6개의 예정된 수준(두개골 브레그마에 비해 -3.2 내지 6.8 mm)에서 제조하였다.

[0141] 경색부 크기 및 단핵구/대식세포 및 미세아교세포 활성화

[0142] 가공된 절편의 이중 NeuN/IBA-1 면역형광 염색을 사용하여, 이전에 정의된 방법을 사용하여 경색부 크기 및 내재성 면역 세포 활성화를 평가하였다(문헌[McCann 등 PLoS One 9, 2014, e110602]; 문헌[Abeyasinghe 등 Stem Cell Res. Ther. 2018, 6:186]). 각각의 수준으로부터 3벌 절편을 Olympus(Albertslund, Denmark) 현미경으로 시각화하고, 뇌졸중-상해 영역을, NeuN 염색이 명확하게 없는 영역으로 식별하였고, ImageJ 소프트웨어를 사용하여 분석하였다(NIH, Bethesda, MD, USA).

[0143] 실시예 2

[0144] MCAO이 있는 마우스에서 CD14 길항제 항체를 이용한 치료의 효과

[0145] MCAO가 있고 후속적으로 CD14 길항제 항체 또는 비히클 단독으로 치료한 마우스를 평가하여, 기능성 감퇴 및 신경학적 결손, 뿐만 아니라 경색부 크기를 결정하였다.

[0146] 기능성 감퇴 및 신경학적 결손

[0147] 도 2에 도시된 바와 같이, 뇌졸중은 7일에 걸쳐 비히클 치료된 대조군 마우스에서 상당한 기능성 감퇴를 유도하였고, 이때 피크 감퇴는 행 와이어 시험을 사용하여 24시간에서 검출되었고, 신경점수(neuroscore) 및 로타 로드 평가를 사용하여 48시간에서 검출되었다. 주목할 만하게는, 24시간에서의 기능성 감퇴는 뇌졸중-후에서 6시간에 단일 용량의 항-CD14 F(Ab')를 투여한 마우스 군에서 감소되었고, 모든 시험에서의 수행은 뇌졸중-전 기준 점수로 복귀되었고, 72시간까지 수술 허위 대조군 동물의 점수로 복귀되었다. 그러나 흥미롭게는, 기능성 감퇴의 이러한 감소는 7일에 걸쳐 일일 용량의 항-CD14 F(Ab')₂를 제공한 마우스 군에서는 관찰되지 않았다.

[0148] 경색부 크기

[0149] 전방 내지 후방의 전체 뇌 절편의 NeuN 면역형광 염색은 치료된 동물 대 비-치료된 동물에 대해 저하된 경색부 크기를 보여주었다(도 3). 모든 절편(비히클 치료된 동물과 항-CD14 치료된 동물 둘 다에 대해 n = 3 마우스)에 걸친 총 상해 면적의 정량화는, 전체적인 상해에서 3 내지 4배 저하를 나타내는 치료된 동물에서 조직학적 관찰을 확증시켜 주었다(도 4). 이에 더하여, 치료된 마우스에서의 상해 감소는, 치료받지 않은 마우스에서 가장 많은 상해를 보인 뇌의 영역에서 주로 관찰되었다(도 5).

[0150] 논의

[0151] 데이터는, 뇌졸중의 급성기에서 CD14를 표적화하는 것이 기능적으로 그리고 조직학적으로 결과를 향상시킴을 실증한다. 대조적으로, 7일에 걸친 연장된 치료는 덜 효과적이었다. 기능적 및 신경학적 감퇴는 뇌졸중에서 성공적인 치료 결과의 인간 관련 측정치이다. 뇌졸중-후 6시간에 단일 용량을 투여 받은 마우스에서 이들 매개변수 둘 다의 감소는, 급성 치료기 및 아급성 치료기에 대한 뇌졸중 개입 치료법으로서의 항-CD14 치료법에 대한 잠재성을 나타낸다. 기능적 및 신경학적 결손은 경색부 크기의 감소보다 더 적절한 측정치인데, 이따금 작은 경색부가 뇌졸중 환자에서 큰 기능적 및 신경학적 감퇴를 초래할 수 있기 때문이다. 그러나, 치료된 마우스에서 경색부 크기의 감소는 또한 고무적인데, 현재 뇌졸중 후 피질-운동 척수로(cortico-motor spinal tract)를 따라 신경 생존율의 증거가 기능적 회복의 긍정적인 예측자인 것으로 알려져 있기 때문이다(문헌[Stinear, Lancet Neurol. 2017, 16:826-836]).

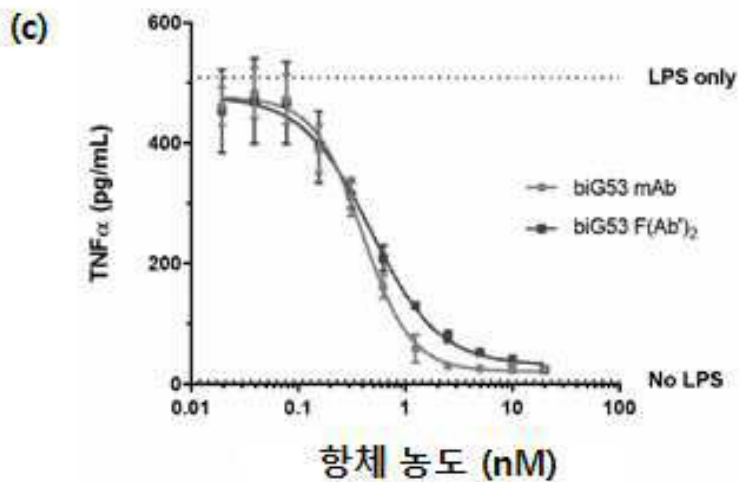
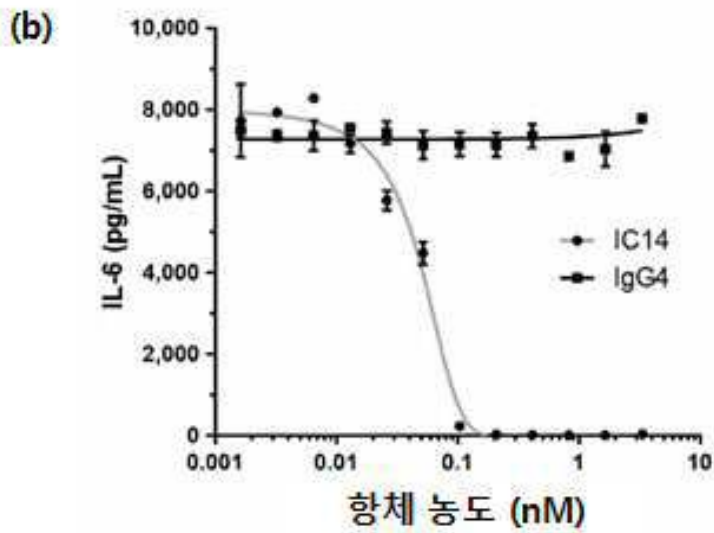
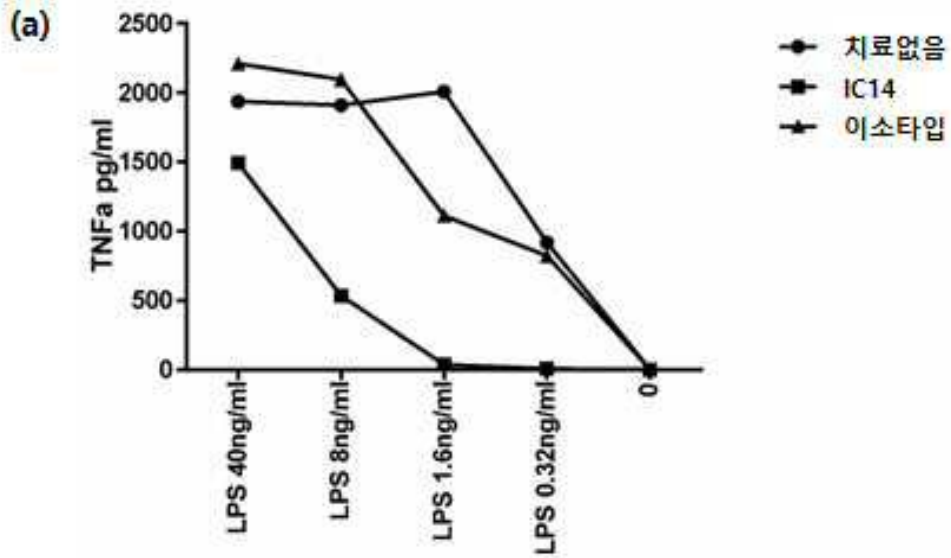
[0152] 치료를 받은 마우스에서 손상된 뇌의 경색부 크기 및 총 면적의 감소는, 항-CD14 치료법이 마우스에서 뇌졸중의 급성기 동안 반음영(penumbra)(위험 영역) 내로의 허혈성 코어의 확장을 감소시키고 잠재적인 치료적 이익을 가짐을 나타낸다. DAMP 신호전달을 감소시키는 데 있어서 항-CD14 치료법의 작동 모드를 고려하여, 이들 데이터는, 짧은 급성 용량의 항-CD14 항체가, 뇌졸중 후 제1 일에 유해한 결과를 유발하는 전염증성 내재성 면

역 반응을 감쇠시킬 수 있고 이는 임상적으로 적절한 유의한 결과를 초래함을 시사한다.

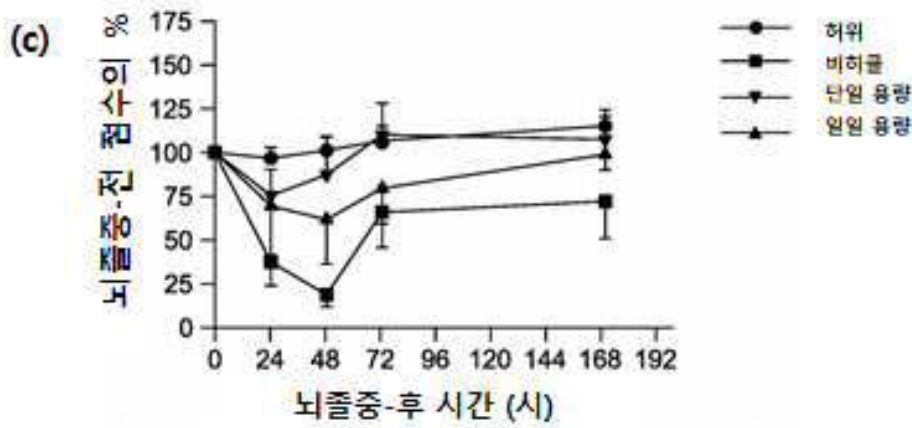
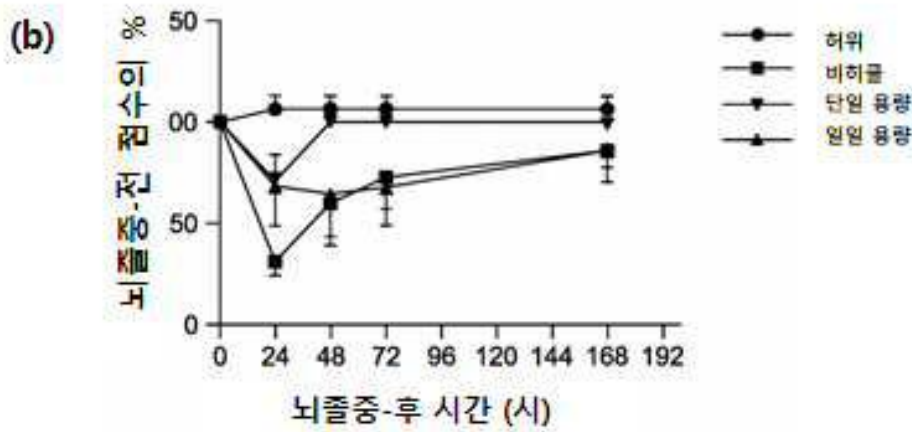
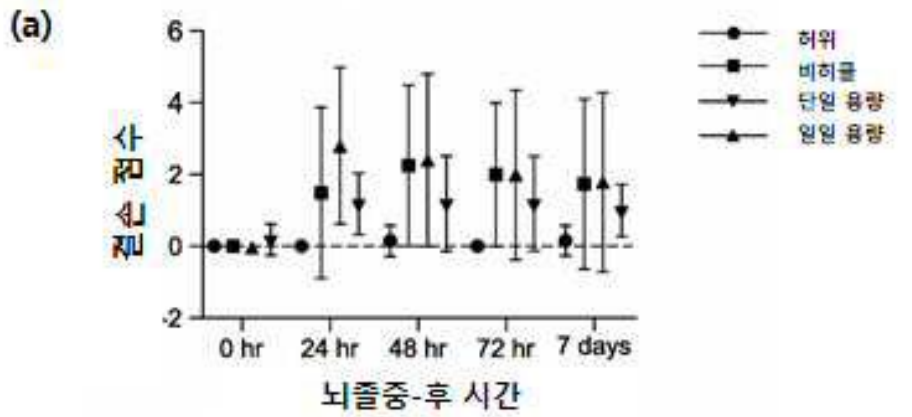
- [0153] 대부분의 뇌졸중 환자는 사건-후 6-12시간까지 진단되지 않을 것이다. 따라서, 임의의 뇌졸중 개입은 뇌졸중-후 최소 6시간에 효과적인 필요가 있다. 현재의 혈전용해 치료는 뇌졸중-후 3시간 내에만 사용될 수 있는데, 이 시간이 지나면 뇌에서 위험한 출혈을 초래할 수 있기 때문이다. 따라서, 이 연구에서 실증된 뇌졸중-후 6시간에 항-CD14의 개입은, 혈전의 제거만을 목표로 하고 뇌졸중에 반응하여 내재적 면역계의 유해한 국소적 및 전체적 효과를 변형시키지 않는 현재의 혈전용해술의 임상적 향상을 나타낸다.
- [0154] 본원에서 인용된 모든 특허, 특허 출원, 및 공보의 개시내용은 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다.
- [0155] 본원에서 임의의 참조문헌의 인용은, 이러한 참조문헌이 본 출원에 대해 "선행 기술"로서 이용 가능하다는 인정으로서 간주되어서는 안 된다.
- [0156] 명세서 전반에 걸쳐, 목적은 본 발명을 임의의 하나의 구현예 또는 특징의 구체적인 수집으로 제한하지 않으면서 본 발명의 바람직한 구현예를 설명하는 것이었다. 따라서, 당업자는, 본 개시내용의 측면에서, 다양한 변형 및 변화가 본 발명의 청구항의 범위에서 벗어나지 않으면서 예시된 특정 구현예에서 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 모든 이러한 변형 및 변화는 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되고자 한다.

도면

도면1



도면2



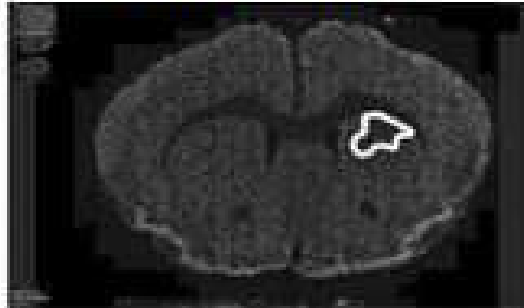
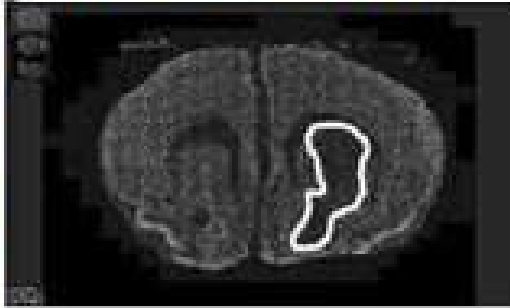
도면3

대표적인 뇌 절편

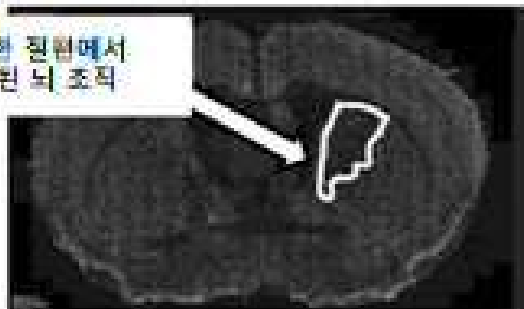
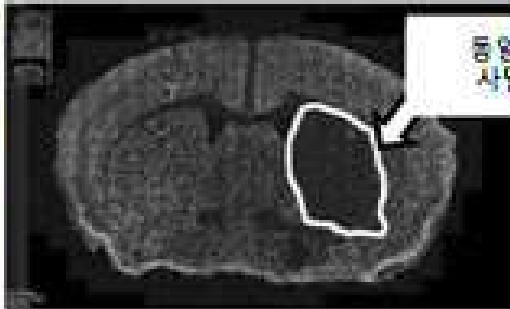
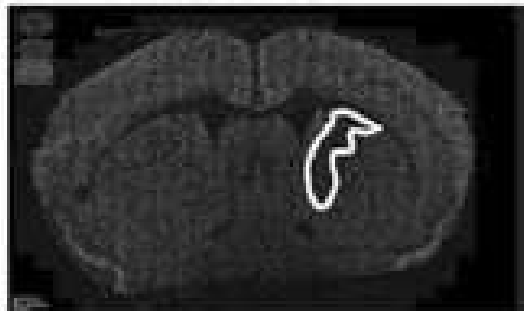
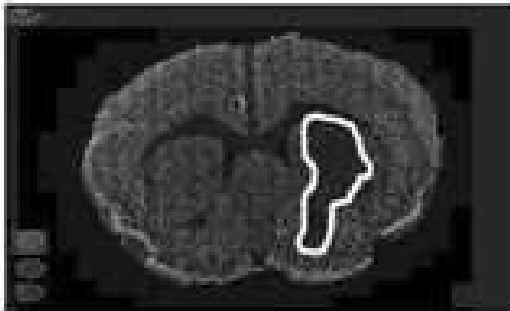
비허균 (식염수) 치료된 마우스

항-CD14 치료된 마우스

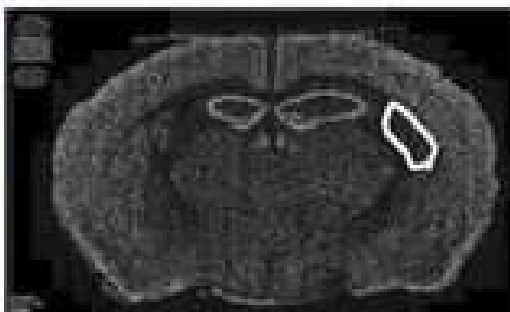
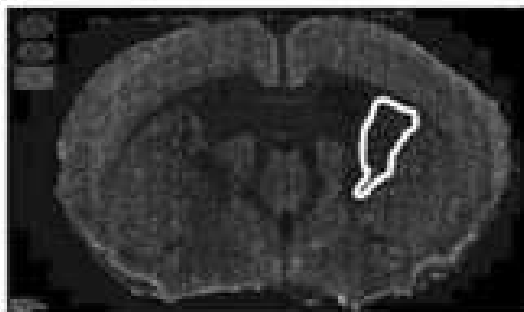
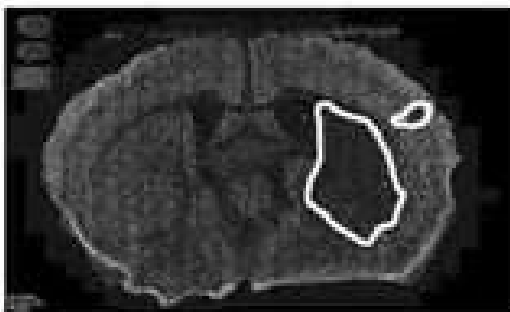
전방 절편 수준



중간부 절편 수준

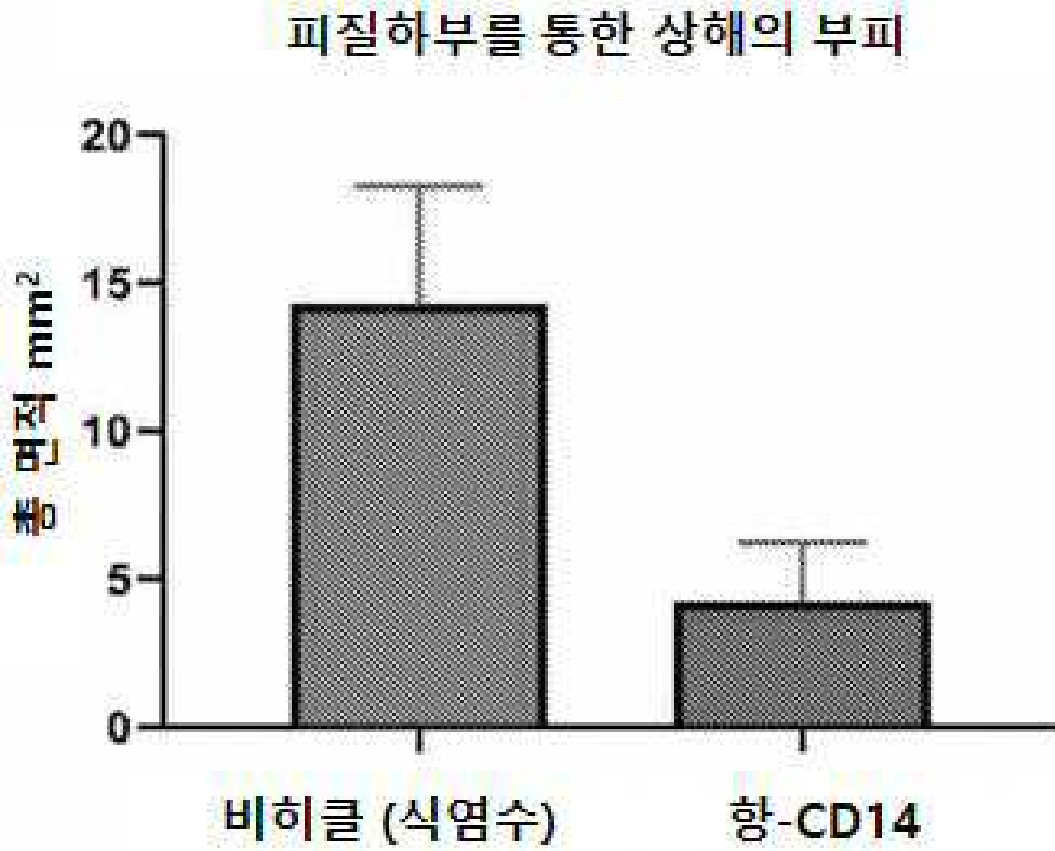


후방 절편 수준

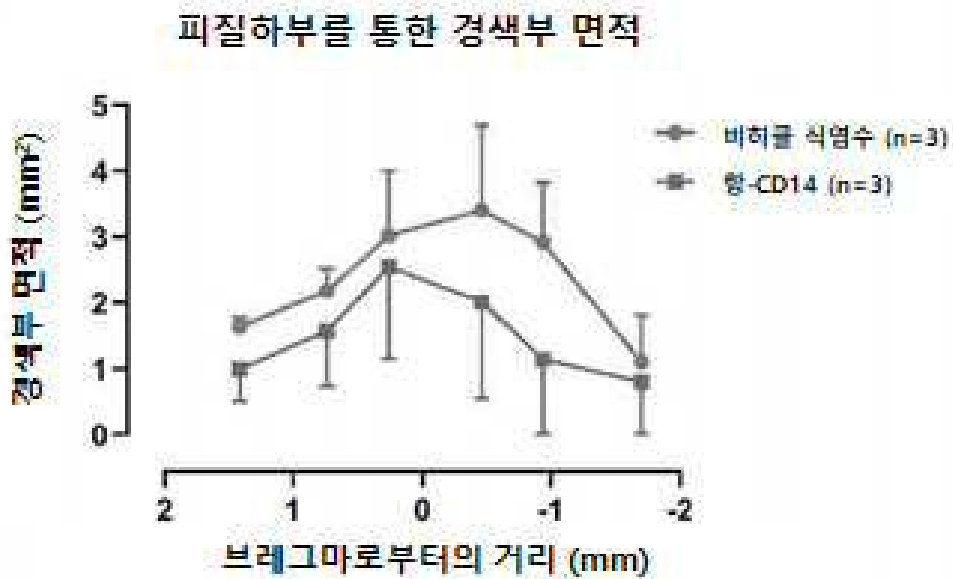


Scale: 1 = 500 마이크로

도면4



도면5



서열목록

<110> Implicit Bioscience Limited
 Brian W. Ziegelaar
 David T. Crowe
 Garry Llewellyn Redlich

<120> Methods and agents for treating acute neuroinflammatory injury

<130> KPI21011.AU

<150> AU 2019902642

<151> 2019-07-25

<160> 26

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
 1 5 10 15

Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Phe Gly Asn Ser Phe Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro Lys Ser Ser Ile Tyr
 35 40 45

Arg Ala Ala Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp
 65 70 75 80

Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gly Asn Gln
 100 105

<210> 2

<211> 105

<212> PRT

<213> Mus musculus
 <400> 2
 Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly
 1 5 10 15
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu
 20 25 30
 Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr
 35 40 45
 Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
 50 55 60
 Arg Asn Ile Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 65 70 75 80
 Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Tyr Asp Tyr His Tyr Trp Gly
 85 90 95
 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 100 105

<210> 3

 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 3
 Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
 1 5 10 15
 Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Val Asn Ser Phe Leu
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

 Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp
 65 70 75 80
 Asp Val Ala Thr Tyr Cys Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Thr Thr

85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 4
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 4
 Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 1 5 10 15

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

 85 90 95
 Leu Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 100 105 110
 <210> 5
 <211> 101
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 5
 Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile
 1 5 10 15
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
 20 25 30

 Gln Pro Gly Gly Thr Val Lys Val Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu

<

213> Mus musculus

<400> 7

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Phe Gly Asn Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Arg Ala Ala Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 12

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 12

Gly Tyr Tyr Asp Tyr His Tyr
 1 5

<210> 13
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 13

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Val Asn Ser Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 14
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 14

Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5
 <210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 15

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Thr Thr

1 5
 <210> 16
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 16

Ser Asp Ser Ala Trp Asn

1 5

<210> 17
 <211> 16

 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 17
 Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210> 18
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 18
 Gly Leu Arg Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 19
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 19
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 20
 <211> 7

 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 20
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5
 <210> 21
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 21

Gln Arg Gly Asp Thr Leu Pro Trp Thr

1 5
 <210> 22
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 22

Asn Tyr Asp Ile Ser

1 5
 <210> 23
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 23

Val Ile Trp Thr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Met Ser

1 5 10 15
 <210> 24
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 24

Gly Asp Gly Asn Phe Tyr Leu Tyr Asn Phe Asp Tyr

1 5 10
 <210> 25
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IC14 variable light chain domain
 <400> 25

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

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

20 25 30

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

 Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

 165 170 175
 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205
 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220
 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

 <210> 26
 <211> 460
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IC14 variable heavy chain domain
 <400> 26

Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile
 1 5 10 15
 Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr
 35 40 45
 Ser Asp Ser Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Arg Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
 85 90 95
 Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Val Arg Gly Leu Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 115 120 125

 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 130 135 140
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 145 150 155 160
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 165 170 175
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 195 200 205
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 210 215 220
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 290 295 300

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 305 310 315 320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 325 330 335

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 340 345 350

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 355 360 365

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 385 390 395 400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 405 410 415

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455 460