



등록특허 10-2717601



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월16일
(11) 등록번호 10-2717601
(24) 등록일자 2024년10월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/283 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7006882(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년07월31일
심사청구일자 2023년03월29일
- (85) 번역문제출일자 2023년02월27일
- (65) 공개번호 10-2023-0035439
- (43) 공개일자 2023년03월13일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7006049
원출원일자(국제) 2017년07월31일
심사청구일자 2020년07월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/044765
- (87) 국제공개번호 WO 2018/023136
국제공개일자 2018년02월01일
- (30) 우선권주장
62/368,770 2016년07월29일 미국(US)
62/368,803 2016년07월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020150005987 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김윤선

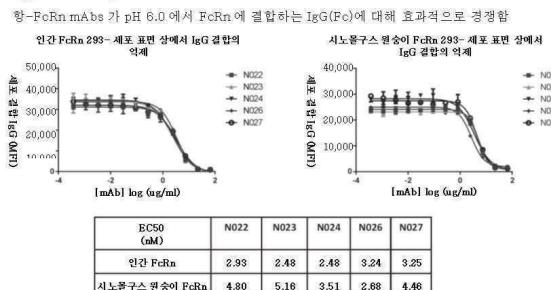
(54) 발명의 명칭 FcRn 항체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 출원은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 항체에 관한 것이다. 이들 항-FcRn 항체는, 예를 들어, 대상에서 자가 항체의 제거를 촉진시키고, 대상에서 항원 제시를 억제하고, 대상에서 면역 반응(예: 면역 복합체-기반의 면역 반응 활성화)을 차단하고, 대상에서 면역학적 질환(예: 자가 면역 질환)을 치료하는 데 유용하다. 이들 항-FcRn 항체는 또한, 예를 들어, 임신한 대상의 태반에 걸친 병원성 항체의 운반을 감소시키고, 임신한 대상에서 병원성 항체 이화작용(catabolism)를 증가시키고, 태아 또는 신생아에서 항체-매개된 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 데 유용하다.

대 표 도

IgG 경쟁



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/41 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

워쉬번 나타니엘

미국 매사추세츠주 01460 리틀톤 킹 스트리트 543

캐리 마릴린

미국 캘리포니아주 92131 샌 디에이고 록 크릭 드
라이브 10440

킹 데이비드 제이.

미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 콜 랜치 로드
310

미도르 제임스 삼세

미국 매사추세츠주 01702 프래밍햄 그리즈보스카
서클 38

매닝 안토니

미국 매사추세츠주 02139 캠브리지 유닛 2 핸콕 스
트리트 185

힐튼 잔

미국 매사추세츠주 02139-1047 캠브리지 캠브리지
스트리트 1493

명세서

청구범위

청구항 1

임신한 대상체에서 류마티스 관절염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 항-FcRn 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 방법이 상기 항체를 상기 임신한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체는:

(1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서

상기 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)을 포함하고,

상기 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)을 포함하며,

상기 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)을 포함하고,

상기 항체의 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)을 포함하며,

상기 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)을 포함하고,

상기 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법이 상기 임신한 대상체를 치료하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 방법이 상기 임신한 대상체에서 자가항체를 감소시키는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 경쇄가

QSALTPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVLCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)로 이루어지며, CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 중쇄가

EVQLLEGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVVDKSRWQQGNVFSCSVNMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)로 이루어지고, CDR H2는 서열 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)로 이루어지며, CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항체의 경쇄는 서열 번호 19의 서열을 포함하고, 상기 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 서열을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 여기서 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)로 이루어지고, CDR H2는 서열 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)로 이루어지며, CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항체의 경쇄는 서열 번호 19의 서열과 적어도 95%, 97%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하고, 여기서 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)로 이루어지며, CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)로 이루어진 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 출원은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

치료 항체와 같은 치료 단백질은 면역 질환이 있는 환자에게 급속도로 중요한 약물군이 되었다. 많은 자가 면역 질환 및 동종 면역 질환은 변원성 항체에 의해 매개된다. 예를 들어, 많은 태아 및 신생아의 면역 질환은 태반 내의 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)을 통해 임신한 대상체, 구체적으로는 면역학적 질환을 가진 임신한 대상체로부터 태아에게 모체 항체(maternal antibodies)가 전달되는 것에 의해 발생한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003]

면역학적 질환을 치료하는 신규한 방법에 대한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0004]

제1 양태에서, 본 출원은 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상체에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 항체는 (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포

함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지고, CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0005]

일부 구현예에서, 항체는 (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNLVS 또는 TGTGSDVGSYNX₂VS을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃ERPS 또는 GDSX₄RPS를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYAGSGIYV 또는 SSYX₆GSGIYV를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 또는 NYAMG (서열 번호 6)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10), TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42), TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43), 또는 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, CDR H3은 서열 LAZ₅GDSY 또는 LAIZ₆DSY를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0006]

일부 구현예에서, 항체는 (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지되, CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), 또는 TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0007]

일부 구현예에서, 대상은 이전에 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가진 병력이 있다. 일부 구현예에서, 대상은 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가질 위험이 있다. 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아 동종 면역 혈소판 감소증 (thrombocytopenia), 태아 및 신생아의 용혈성 질환(hemolytic disease), 동종 면역 범-혈소판 감소증(pan-thrombocytopenia), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 태아 관절 만곡증(arthrogryposis), 신생아 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생아 자가 면역 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 신생아 항인지질 중후군(anti-phospholipid syndrome), 신생아 다발성 근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 신생아 루푸스, 신생아 피부 경화증(scleroderma), 베체트병(Behcet's disease), 신생아 그레이브스병, 신생아 가와사키 병, 신생아 자가 면역 갑상선 질환, 및 신생아 제1형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0008]

일부 구현예에서, 태아 및 신생아 자가 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아의 용혈성 질환

이다. 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 자가 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아의 동종 면역 혈소판 감소증이다. 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 자가 면역 및/또는 자가 면역 장애는 선천성 심장 차단이다.

[0009] 일부 구현예에서, 치료는 유산의 위험을 감소시킨다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 출원은 태아 및 신생아의 용혈성 질환과 관련된 태아 빈혈을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상체에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0011] 일부 구현예에서, 상기 방법은 임신한 대상체, 임신한 대상체의 태아, 및/또는 이들의 조합을 치료하는 것이다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 출원은 자가 면역 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 자가 면역 장애는 원형 탈모증(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(disoid lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 감상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선/lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 또는 베게너 유파종증(Wegener's granulomatosis)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0013] 일부 구현예에서, 항체는 (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들

로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 $X_1GTGSDVGSYNX_2VS$ (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX_3X_4RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 $X_5SYX_6GSGIYV$ (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z_1YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 $Z_7IGZ_2SGZ_3QTZ_4YADS$ (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ_5Z_6DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다 (여기서, X_1 은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X_2 는 소수성 아미노산이고, X_3 은 극성 아미노산이고, X_4 는 극성 또는 산성 아미노산이고, X_5 는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X_6 은 소수성 아미노산이고, Z_1 은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z_2 는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z_3 은 G, S, 또는 A이고, Z_4 는 염기성 아미노산이고, Z_5 는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z_6 은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z_7 은 S 또는 T임).

[0014] 일부 구현예에서, 치료는 유산/태아 소실의 위험을 감소시킨다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 출원은 자가 면역 또는 동종 면역 장애의 위험을 감소시키거나 이의 발병 위험을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 FcRn 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0016] 일부 구현예에서, 자가 면역 장애는 원형 탈모증(aloppecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 쳐그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(discoide lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선/lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그伦 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0017] 일부 구현예에서, 치료는 유산/태아 소실의 위험을 감소시킨다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 항체 이화작용을 증가시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 $X_1GTGSDVGSYNX_2VS$ (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX_3X_4RPS (서열

번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0019] 일부 구현예에서, 항체 이화작용을 증가시키는 것은 병원성 항체 이화작용을 증가시키는 것을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0020] 일부 구현예에서, 병원성 항체는 산모, 태아, 또는 산모와 태아 모두에 대해 병원성이다.

[0021] 일부 구현예에서, 항체는 IgG 항체이다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 항체 이화작용을 증가시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0023] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 면역 복합체-기반 면역 반응 활성화를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미

노산이고, X_4 는 극성 또는 산성 아미노산이고, X_5 는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X_6 은 소수성 아미노산이고, Z_1 은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z_2 는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z_3 은 G, S, 또는 A이고, Z_4 는 염기성 아미노산이고, Z_5 는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z_6 은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z_7 은 S 또는 T임).

[0024] 일부 구현예에서, 면역 반응은 대상에서의 급성 또는 만성 면역 반응이다.

[0025] 일부 구현예에서, 급성 면역 반응은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 홍반성 신염(lupus nephritis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 궤랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 항체-매개 거부반응(antibody-mediated rejection), 파국적 항인지질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역 복합체-매개 혈관염(immune complex-mediated vasculitis), 사구체염(glomerulitis), 이온통로병증(channelopathy), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 자가 면역 난청(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenia purpura), 자가 면역 용혈성 빈혈(autoimmune haemolytic anaemia), 면역 호중구 감소증(immune neutropenia), 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy), 및 혈청병(serum sickness)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병(medical condition)에 의해 활성화된다.

[0026] 일부 구현예에서, 만성 면역 반응은 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 전신 루푸스, 반응성 관절병증(reactive arthropathies), 원발성 쓸개관 간경화, 궤양성 대장염, 및 항중성구 세포질 항체-연관 혈관염(antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병에 의해 활성화된다. 일부 구현예에서, 만성 면역 반응은 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증에 의해 활성화된다.

[0027] 일부 구현예에서, 대상은 자가 면역 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 자가 면역 질환은 원형 탈모증(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 온난 자가 면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia), 항인자 항체(anti-factor antibodies), 혜파린 유도 혈소판 감소증/heparin induced thrombocytopenia), 감작 이식(sensitized transplant), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 쳐그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(disoid lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 감상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선/lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 또 다른 양태에서, 본 출원은 임신한 대상의 태반에 걸친 항체의 운반을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 $X_1GTGSDVGSYNX_2VS$ (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루

어지고, CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0029] 또 다른 양태에서, 본 출원은 임신한 대상에서 항체 이화작용을 증가시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0030] 일부 구현예에서, 항체는 임신한 대상의 태아에서 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 야기한다.

[0031] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아 동종 면역 혈소판 감소증(thrombocytopenia), 태아 및 신생아의 용혈성 질환(hemolytic disease), 동종 면역 범-혈소판 감소증(pan-thrombocytopenia), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 태아 관절 만곡증(arthrogryposis), 신생아 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생아 자가 면역 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 신생아 항인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 신생아 다발성 근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 신생아 루푸스, 신생아 피부 경화증(scleroderma), 베체트병(Behcet's disease), 신생아 그레이브스병, 신생아 가와사키 병, 신생아 자가 면역 갑상선 질환, 및 신생아 제1형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0032] 일부 구현예에서, 항체는 IgG 항체이다.

[0033] 또 다른 양태에서, 본 출원은 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지며, 여기서 CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어져

루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0034]

일부 구현예에서, 바이러스성 질환은 알파 바이러스(alpha virus) 감염증, 플라비바이러스(flavivirus) 감염증, 지카 바이러스(Zika virus) 감염증, 치쿤구니아 바이러스(Chikungunya virus) 감염증, 로스리버 바이러스(Ross River virus) 감염증, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus) 감염증, 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome), 조류 독감(avian influenza) 감염증, 인플루엔자 바이러스(influenza virus) 감염증, 인간 호흡기 세포융합 바이러스(human respiratory syncytial virus) 감염증, 에볼라 바이러스(Ebola virus) 감염증, 황열병 바이러스(yellow fever virus) 감염증, 뎅기열 바이러스(dengue virus) 감염증, 인간 면역결핍 증후군(human immunodeficiency virus) 감염증, 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염증, 한타바이러스(Hantavirus) 감염증, 게타 바이러스(Getah virus) 감염증, 신드비스 바이러스(Sindbis virus) 감염증, 부니암웨라 바이러스(Bunyamwera virus) 감염증, 웨스트나일 바이러스(West Nile virus) 감염증, B형 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus B) 감염증, 토끼두 바이러스(rabbitpox virus) 감염증, 젖산염 탈수소 효소-향상 바이러스(lactate dehydrogenase elevating virus) 감염증, 레오바이러스(reovirus) 감염증, 공수병 바이러스(rabies virus) 감염증, 구제역 바이러스(foot-and-mouth disease virus) 감염증, 돼지 생식기 호흡 증후군 바이러스(porcine reproductive and respiratory syndrome virus) 감염증, 원숭이 출혈열 바이러스(simian hemorrhagic fever virus) 감염증, 말 전염성 빈혈 바이러스(equine infectious anemia virus) 감염증, 유산양 관절염 바이러스(caprine arthritis virus) 감염증, 아프리카 돼지 열병 바이러스(African swine fever virus) 감염증, 렌티바이러스(lentivirus) 감염증, BK 파포바바이러스(papovavirus) 감염증, 머레이 벨리 뇌염 바이러스(Murray Valley encephalitis virus) 감염증, 엔테로바이러스(enterovirus) 감염증, 거대세포 바이러스(cytomegalovirus) 감염증, 폐렴 바이러스(pneumovirus) 감염증, 모빌리바이러스(morbillivirus) 감염증, 및 홍역 바이러스(measles virus) 감염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의해 발생한다.

[0035]

일부 구현예에서, 임신한 대상은 임신한 대상에서 면역 반응을 활성화시키는 질병을 가지고 있거나, 이에 걸릴 위험이 있다.

[0036]

일부 구현예에서, 질병은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 홍반성 신염(lupus nephritis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 궤랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 항체-매개 거부반응(antibody-mediated rejection), 과국적 항인지질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역 복합체-매개 혈관염(immune complex-mediated vasculitis), 사구체염(glomerulitis), 이온통로병증(channelopathy), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 자가 면역 난청(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenia purpura), 자가 면역 용혈성 빈혈(autoimmune haemolytic anaemia), 면역 호중구 감소증(immune neutropenia), 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy), 혈청병(serum sickness), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 전신 루푸스, 반응성 관절병증(reactive arthropathies), 원발성 쓸개관간경화, 궤양성 대장염, 및 항중성구 세포질 항체(ANCA)-연관 혈관염, 원형 탈모증(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 온난 자가 면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(크레스트 증후군), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원관상 루푸스(disoid lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염

(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 및 베게너 유타증증(Wegener's granulomatosis)이다.

- [0037] 일부 구현예에서, 임신한 대상은 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가진 이전 태아 또는 신생아를 가진 병력이 있다.
- [0038] 일부 구현예에서, 면역 질환과 연관된 항체는 임신한 대상으로부터 수득된 생물학적 샘플에서 검출된다.
- [0039] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액 또는 소변 샘플이다.
- [0040] 일부 구현예에서, 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지되, CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열에 비해 2 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR L2는 GD SERPS (서열 번호 2)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR L3은 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 또는 NYAMG (서열 번호 6)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR H2는 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10), TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42), TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43), 또는 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)의 서열에 비해 2 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지며, CDR H3은 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가진다.
- [0041] 일부 구현예에서, 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, CDR L1은 서열 X₁TGTGSDVGSYNLVS 또는 TGTGSDVGSYNX₂VS을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX₃ERPS 또는 GDSX₄RPS를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 X₅SYAGSGIYV 또는 SSYX₆GSGIYV를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 또는 NYAMG (서열 번호 6)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10), TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42), TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43), 또는 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, CDR H3은 서열 LAZ₅GDSY 또는 LAIZ₆DSY를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0042] 일부 구현예에서, 항체는 다음의 6 개의 CDR을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다: 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 CDR L1; 서열 GD SERPS (서열 번호 2)의 CDR L2; 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 CDR L3; 서열 TYAMG (서열 번호 4)의 CDR H1; 서열 SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), 또는 TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41)의 CDR H2; 및 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)의 CDR H3.
- [0043] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GD SERPS

(서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H1은 서열 DYAMG (서열 번호 5)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0044] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H1은 서열 NYAMG (서열 번호 6)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9) 또는 TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0045] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10) 또는 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0046] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0047] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 CDR L1은 서열 X₁GTGSDVGSYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDX₃X₄RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다 (여기서, X₁은 T, A, S, 또는 I이고, X₂는 L 또는 I이고, X₃은 S, N, 또는 T이고, X₄는 Q, E, 또는 N이고, X₅는 C, S, I, 또는 Y이고, X₆은 A 또는 V이고, Z₁은 E, T, D, 또는 N이고, Z₂는 S 또는 A이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 K 또는 R이고, Z₅는 I, L, 또는 H이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0048] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체

의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTRYADS (서열 번호 18)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다 (여기서, Z₁은 T, D, 또는 N이고, Z₂는 S 또는 A이고, Z₃은 G, S 또는 A이며, Z₇은 S 또는 T임).

[0049] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

[0050] QSALTQPVASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYLNLSWYQQHPGKAPKLMYGDSERPSGSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSNSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0051] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0052] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0053] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0054] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이루어진다.

[0055] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0056] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이루어진다.

[0057] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0058] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이루어진다.

[0059] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0060] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이루어진다.

함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0061] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나
(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWSSIGSSAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHS
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0064] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나
(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWRQAPGKLEWSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHS
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0067] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나
(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWRQAPGKLEWSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHS
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0070] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSNSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나
(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHS
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

- [0073] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0074] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0075] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0076] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0077] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 19의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0078] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0079] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0080] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGSSAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0081] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0082] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0083] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0084] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0085] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0086] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG

DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0087] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열을 포함한다.

[0089] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0090] 일부 구현예에서, 항체는 1 pM 내지 100 nM의 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.

[0091] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 항체 N026보다 적거나 같은 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.

[0092] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 단클론 항체이다.

[0093] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 IgG1 또는 이의 변이체이다.

[0094] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 λ 경쇄를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0095] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 시알산화된(sialylated) 항체이다.

[0096] 또 다른 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, (a) CDR L1은 서열 SDVGSYNL (서열 번호 47) 또는 VG_YNL (서열 번호 34)을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고(" "_"는 임의의 아미노산일 수 있음), (b) CDR L2 서열 GDSE (서열 번호 35)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, (c) CDR L3은 서열 YAGSGIY (서열 번호 36)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, (d) CDR H1은 서열 TYA (서열 번호 37)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, (e) CDR H2는 서열 SIGASGSQTR (서열 번호 38) 또는 SI_AS_SQ_R (서열 번호 39)을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며(" "_"는 임의의 아미노산일 수 있음), (f) CDR H3은 서열 LAI (서열 번호 40)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다.

- [0100] 일부 구현예에서, 항체는 인간 FcRn에서 a) 서열 번호 25_및 b) 서열 번호 26의 아미노산을 인식한다.
- [0101] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 K80, A81, L82, G83, G84, K85, G86, P87, Y88, L112, N113, E115, G129, D130, W131, P132, E133, L135, A136, 및 Q139로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개의 아미노산을 포함하는 FcRn 상의 에피토프에 결합한다.
- [0102] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 K80, A81, L82, G83, G84, K85, G86, P87, Y88, L112, N113, G129, D130, W131, P132, E133, L135, A136, 및 Q139로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개의 아미노산을 포함하는 FcRn 상의 에피토프에 결합한다.
- [0103] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 서열 번호 30의 W131 및/또는 Y88을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0104] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 서열 번호 30의 D130W131, W131P132, P87Y88, 및/또는 Y88T89를 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0105] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 서열 번호 30의 G129D130W131, W131P132E133, D130W131P132, P87Y88T89, G86P87Y88, 및/또는 Y88T89L90을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0106] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 서열 번호 30의 G129D130W131P132, D130W131P132E133, W131P132E133A134, G128G129D130W131, K85G86P87Y88, G86P87Y88T89, P87Y88T89L90, 및/또는 Y88T89L90Q91을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0107] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 서열 번호 30의 G129D130W131P132E133, D130W131P132E133A134, W131P132E133A134L315, G128G129D130W131P132, W127G128G129D130W131, G84K85G86P87Y88, K85G86P87Y88T89, G86P87Y88T89L90, P87Y88T89L90Q91, 및/또는 Y88T89L90T91Q92를 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0108] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 서열 번호 30의 T126W127G128G129D130W131, W127G128G129D130W131P132, G128G129D130W131P132E133, G129D130W131P132E133A134, D130W131P132E133A134L135, W131P132E133A134L135A136, G83G84K85G86P87Y88, G84K85G86P87Y88T89, K85G86P87Y88T89L90, G86P87Y88T89L90Q91, P87Y88T89L90T91Q92, 및/또는 Y88T89L90Q91G92L93을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0109] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 W131의 약 3 개 아미노산 또는 10 옹스트롬 이내에 하나 이상의 아미노산을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, Y88의 약 5 개 아미노산 또는 8 옹스트롬 이내에 하나 이상의 아미노산을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 2 세트의 임의의 아미노산을 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다 (제1 세트는 서열 번호 30의 W131이거나 이를 포함하고, 제2 세트는 서열 번호 30의 Y88이거나 이를 포함함).
- [0110] 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 K80, A81, L82, G83, G84, K85, G86, P87, Y88, L112, N113, E115, G129, D130, W131, P132, E133, L135, A136, 및 Q139를 포함하거나(include/comprise), 이들로 이루어지거나, 본질적으로 이들로 이루어진다.
- [0111] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 서열 번호 31의 I1, Q2, P32, 및 V85로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 β 2-마이크로글루불린(microglobulin) 상의 에피토프에 결합한다.
- [0112] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 66-68 Kabat 위치의 KSG를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0113] 또 다른 양태에서, 본 출원은 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, (a) CDR L1은, TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하지 않는 경우, SDVGSYNL을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, (b) CDR L2는, GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하지 않는 경우, GDSE

를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, (c) CDR L3은, SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하지 않는 경우, YAGSGIY를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, (d) CDR H1은, TYAMG (서열 번호 4)를 포함하지 않는 경우, TYA를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, (e) CDR H2는, SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)를 포함하지 않는 경우, SIGASGSQTR을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 또는 (f) CDR H3은, LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하지 않는 경우, LAI를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다.

[0114] 또 다른 양태에서, 본 출원은 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, (a) CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (하위 서열 SDVGSYNL 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 6 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (b) CDR L2는 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (하위 서열 GDSE 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 3 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (c) CDR L3은 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (하위 서열 YAGSGIY 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 3 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (d) CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 및 NYAMG (서열 번호 6)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (하위 서열 YA 내에 치환된 아미노산이 없는 경우, 3 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (e) CDR H2는 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10), TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42), TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43), 및 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며 (3 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (f) CDR H3은 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (하위 서열 LAI 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 4 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨).

[0115] 일부 구현예에서, CDR L1은 5 개 이하의 (예: 4, 3, 2 또는 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR L2는 2 개 이하의 (예: 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR L3은 2 개 이하의 (예: 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR H1은 2 개 이하의 (예: 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR H2는 2 개 이하의 (예: 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR H3은 3 개 이하의 (예: 2 또는 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다.

[0116] 또 다른 양태에서, 본 출원은 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, (a) CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (서열 번호 1의 VG 및 YNL의 서열 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 9 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (b) CDR L2는 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (하위 서열 GDSE 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 3 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (c) CDR L3은 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (하위 서열 YAGSGIY 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 3 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (d) CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 및 NYAMG (서열 번호 6)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고 (하위 서열 YA 내에 치환된 아미노산이 없는 경우, 3 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (e) CDR H2는 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10), TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42), TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43), 및 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며 (하위 서열 SI, AS, SQ, 또는 R3 내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 7 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨), (f) CDR H3은 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (하위 서열 LAI

내에 결실되거나 치환된 아미노산이 없는 경우, 4 개 이하의 단일 아미노산이 결실되거나 치환됨).

[0117] 일부 구현예에서, CDR L1은 8 개 이하의 (예: 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR L2는 2 개 이하의 (예: 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR L3은 2 개 이하의 (예: 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR H1은 2 개 이하의 (예: 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR H2는 6 개 이하의 (예: 5, 4, 3, 2 또는 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR H3은 3 개 이하의 (예: 2 또는 1 개) 단일 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다.

[0118] 일부 구현예에서, 항체는 인간 FcRn에서 a) 서열 번호 25 및 b) 서열 번호 26의 아미노산 서열을 인식한다.

[0119] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 W131 및/또는 Y88을 포함하는 FcRn 상의 아미노산 서열을 인식한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 DW, WP, PY, 및/또는 YT를 포함하는 FcRn 상의 아미노산 서열을 인식한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 GDW, WPE, DWP, PYT, GPY, 및/또는 YTL을 포함하는 FcRn 상의 아미노산 서열을 인식한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 GDWP, DWPE, WPEA, GGDW, KGPY, GPYT, PYTL, 및/또는 YTLQ를 포함하는 FcRn 상의 아미노산 서열을 인식한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 GDWPE, DWPEA, WPEAL, GGDWP, WGGDW, GKGPY, GGPY, GPYTL, PYTLQ, 및/또는 YTLQ를 포함하는 FcRn 상의 아미노산 서열을 인식한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 30의 TWGGDW, WGGDW, GGDWPE, GDWPEA, DWPEAL, WPEALA, GGKGPY, GKGPY, KGPYTL, GPYTLQ, PYTLQ 및/또는 YTLQGL을 포함하는 FcRn 상의 아미노산 서열을 인식한다. 일부 구현예에서, 항체는 W131의 약 3 개 아미노산 또는 10 옹스트롬 이내의 하나 이상의 아미노산, Y88의 약 5 개 아미노산 또는 8 옹스트롬 이내의 하나 이상의 아미노산, 또는 2 세트의 임의의 아미노산(제1 세트는 서열 번호 30의 W131이거나 이를 포함하고, 제2 세트는 서열 번호 30의 Y88(예: Y88 및 Y88 주변의 아미노산)이거나 이를 포함함)을 포함하는 FcRn 상의 아미노산 서열을 인식한다.

[0120] 또 다른 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 (a) KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 제1 아미노산 서열; 및 (b) FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 제2 아미노산 서열을 포함하는 에피토프에 결합하고, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.

[0121] 또 다른 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 에피토프에 결합하고, 서열 번호 25의 아미노산 잔기 9, 12, 또는 13 중 적어도 하나에 결합하며, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.

[0122] 또 다른 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 에피토프에 결합하고, 서열 GEEFMNFDLKQGT (서열 번호 27)로 이루어지는 웨პ티드 또는 EEFMNFDL (서열 번호 28)의 서열에는 결합하지 않으며, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.

[0123] 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 WGGDWPEAL (서열 번호 29)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.

[0124] 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 9를 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 12를 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 13을 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산을 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.

[0125] 일부 구현예에서, 항체는 FcRn에서 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 에피토프에 결합하고, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산을 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.

[0126] 일부 구현예에서, 에피토프는 FcRn에서 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 추

가로 포함하거나(include/comprise), 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.

[0127] 일부 구현예에서, 항체는 FcRn에서 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산에 결합한다.

[0128] 일부 구현예에서, 항체는 FcRn에서 서열 번호 25의 아미노산 잔기 9, 12, 또는 13 중 적어도 하나에 결합한다.

[0129] 일부 구현예에서, 항체는 FcRn에서 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 9에 결합한다.

[0130] 일부 구현예에서, 항체는 FcRn에서 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 12에 결합한다.

[0131] 일부 구현예에서, 항체는 FcRn에서 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 13에 결합한다.

[0132] 일부 구현예에서, 항체는 1 pM 내지 100 nM의 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.

[0133] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 항체 N026와 동일하거나 낮은 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.

[0134] 일부 구현예에서, 항체는 단클론 항체이다.

[0135] 일부 구현예에서, 항체는 IgG1이다.

[0136] 일부 구현예에서, 항체는 λ 경쇄를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0137] 일부 구현예에서, 항체는 시알산화된(sialylated) 항체이다.

[0138] 일부 구현예에서, 항체는 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0139] 일부 구현예에서, 항체는 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 발병 위험을 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다.

[0140] 일부 구현예에서, 항체는 자가 면역 및/또는 동종 면역 장애의 발병 위험을 감소시키는 데 사용하기 위한 것이다.

[0141] 일부 구현예에서, 항체는 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0142] 또 다른 양태에서, 본 출원은 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체를 암호화하는 핵산 분자를 특징으로 한다. 또 다른 양태에서, 본 출원은 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다. 숙주 세포는 단리된 항체를 발현할 수 있고, 핵산 분자 또는 벡터를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지되, 핵산 분자 또는 벡터는 숙주 세포 내에서 발현된다. 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포일 수 있다.

[0143] 또 다른 양태에서, 본 출원은 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체를 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 항체는 치료 유효량으로 제형될 수 있다.

[0144] 또 다른 양태에서, 본 출원은 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:

[0145] a) 제178항의 핵산 분자 또는 제179항의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계, 및

[0146] b) 항체가 형성될 수 있는 조건 하에서, 숙주 세포 내에서 핵산 분자 또는 벡터를 발현시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0147] 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 1~100, 1~50, 1~25, 2~50, 5~50, 또는 2~20 mg/ml의 농도로 항체를 회수하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0148] 일부 구현예에서, 숙주 세포는 CHO 세포이다.

[0149] 또 다른 양태에서, 본 출원은 태아 또는 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다 (항체는 상기 양태 중 어느 하나의 항체임).

- [0150] 일부 구현예에서, 대상은 이전에 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가진 병력이 있다.
- [0151] 일부 구현예에서, 대상은 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가질 위험이 있다.
- [0152] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아 동종 면역 혈소판 감소증(thrombocytopenia), 태아 및 신생아의 용혈성 질환(hemolytic disease), 동종 면역 범-혈소판 감소증(pan-thrombocytopenia), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 태아 관절 만곡증(arthrogryposis), 신생아 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생아 자가 면역 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 신생아 항인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 신생아 다발성 근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 신생아 루푸스, 신생아 피부 경화증(scleroderma), 베체트병(Behcet's disease), 신생아 그레이브스병, 신생아 가와사키 병, 신생아 자가 면역 갑상선 질환, 및 신생아 제1형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0153] 일부 구현예에서, 치료는 유산의 위험을 감소시킨다.
- [0154] 또 다른 양태에서, 본 출원은 태아 및 신생아의 용혈성 질환과 관련된 태아 빈혈을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0155] 일부 구현예에서, 상기 방법은 임신한 대상, 임신한 대상의 태아, 및/또는 이들의 조합을 치료하는 것이다.
- [0156] 또 다른 양태에서, 본 출원은 자가 면역 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0157] 일부 구현예에서, 자가 면역 장애는 원형 탈모증(aloppecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 쳐그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(discoïd lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다신 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그伦 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0158] 일부 구현예에서, 치료는 유산/태아 소실의 위험을 감소시킨다.
- [0159] 또 다른 양태에서, 본 출원은 자가 면역 또는 동종 면역 장애의 위험을 감소시키거나 이의 발병 위험을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0160] 일부 구현예에서, 자가 면역 장애는 원형 탈모증(aloppecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia),

자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 쳐그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(discoïd lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0161] 일부 구현예에서, 치료는 유산/태아 소실의 위험을 감소시킨다.

[0162] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 항체 이화작용을 증가시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0163] 일부 구현예에서, 항체 이화작용을 증가시키는 것은 병원성 항체 이화작용을 증가시키는 것을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0164] 일부 구현예에서, 병원성 항체는 산모, 태아, 또는 산모와 태아 모두에 대해 병원성이다.

[0165] 일부 구현예에서, 항체는 IgG 항체이다.

[0166] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 자기 항체를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0167] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 면역 복합체-기반 면역 반응의 활성화를 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0168] 일부 구현예에서, 면역 반응은 대상에서의 급성 또는 만성 면역 반응이다.

[0169] 일부 구현예에서, 급성 면역 반응은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 홍반성 신염(lupus nephritis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 궤랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 항체-매개 거부반응(antibody-mediated rejection), 파국적 항인자질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역 복합체-매개 혈관염(immune complex-mediated vasculitis), 사구체염(glomerulitis), 이온통로병증(channelopathy), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 자가 면역 난청(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenia purpura), 자가 면역 용혈성 빈혈(autoimmune haemolytic anaemia), 면역 호중구 감소증(immune neutropenia), 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy), 및 혈청병(serum sickness)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병(medical condition)에 의해 활성화된다.

[0170] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 자가 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 또는 신생아의 용혈성 질환이다.

[0171] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 자가 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아의 동종 면역 혈소판 감

소중이다.

[0172] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 자가 면역 및/또는 자가 면역 장애는 선천성 심장 차단이다.

[0173] 일부 구현예에서, 만성 면역 반응은 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 전신 루푸스, 반응성 관절병증(reactive arthropathies), 원발성 쓸개관 간경화, 궤양성 대장염, 및 항중성구 세포질 항체(ANCA)-연관 혈관염으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병에 의해 활성화된다.

[0174] 일부 구현예에서, 대상은 자가 면역 질환을 갖는다.

[0175] 일부 구현예에서, 자가 면역 질환은 원형 탈모증(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 치그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(discoide lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합 조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유헤종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0176] 또 다른 양태에서, 본 출원은 임신한 대상의 태반에 걸친 항체의 운반을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0177] 일부 구현예에서, 항체 운반을 감소시키는 것은 병원성 항체 운반을 감소시키는 것을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0178] 또 다른 양태에서, 본 출원은 임신한 대상에서 항체 이화작용을 증가시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0179] 일부 구현예에서, 항체 이화작용을 증가시키는 것은 병원성 항체 이화작용을 증가시키는 것을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0180] 또 다른 양태에서, 본 출원은 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에게 상기 양태 중 어느 하나의 단리된 항체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0181] 일부 구현예에서, 병원성 항체는 임신한 대상의 태아에서 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 야기한다.

[0182] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아 동종 면역 혈소판 감소

증(thrombocytopenia), 태아 및 신생아의 용혈성 질환(hemolytic disease), 동종 면역 범-헬소판 감소증(pan-thrombocytopenia), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 태아 관절 만곡증(arthrogryposis), 신생아 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생아 자가 면역 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 신생아 항인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 신생아 다발성 근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 신생아 루푸스, 신생아 피부 경화증(scleroderma), 베체트병(Behcet's disease), 신생아 그레이브스병, 신생아 가와사키 병, 신생아 자가 면역 갑상선 질환, 및 신생아 제1형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0183] 일부 구현예에서, 항체는 IgG 항체이다.

[0184] 일부 구현예에서, 바이러스성 질환은 알파 바이러스(alpha virus) 감염증, 플라비바이러스(flavivirus) 감염증, 지카 바이러스(Zika virus) 감염증, 치쿤구니아 바이러스(Chikungunya virus) 감염증, 로스리버 바이러스(Ross River virus) 감염증, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus) 감염증, 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome), 조류 독감(avian influenza) 감염증, 인플루엔자 바이러스(influenza virus) 감염증, 인간 호흡기 세포융합 바이러스(human respiratory syncytial virus) 감염증, 에볼라 바이러스(Ebola virus) 감염증, 황열병 바이러스(yellow fever virus) 감염증, 뎅기열 바이러스(dengue virus) 감염증, 인간 면역결핍 증후군(human immunodeficiency virus) 감염증, 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염증, 한타바이러스(Hantavirus) 감염증, 게타 바이러스(Getah virus) 감염증, 신드비스 바이러스(Sindbis virus) 감염증, 부니암웨라 바이러스(Bunyamwera virus) 감염증, 웨스트나일 바이러스(West Nile virus) 감염증, B형 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus B) 감염증, 토키두 바이러스(rabbitpox virus) 감염증, 젖산염 탈수소 효소-향상 바이러스(lactate dehydrogenase elevating virus) 감염증, 레오바이러스(reovirus) 감염증, 공수병 바이러스(rabies virus) 감염증, 구체역 바이러스(foot-and-mouth disease virus) 감염증, 돼지 생식기 호흡 증후군 바이러스(porcine reproductive and respiratory syndrome virus) 감염증, 원숭이 출혈열 바이러스(simian hemorrhagic fever virus) 감염증, 말 전염성 빈혈 바이러스(equine infectious anemia virus) 감염증, 유산양 관절염 바이러스(caprine arthritis virus) 감염증, 아프리카 돼지 열병 바이러스(African swine fever virus) 감염증, 렌티바이러스(lentivirus) 감염증, BK 파포바바이러스(papovavirus) 감염증, 머레이 밸리 뇌염 바이러스(Murray Valley encephalitis virus) 감염증, 엔테로바이러스(enterovirus) 감염증, 거대세포 바이러스(cytomegalovirus) 감염증, 폐렴 바이러스(pneumovirus) 감염증, 모빌리바이러스(morbillivirus) 감염증, 및 홍역 바이러스(measles virus) 감염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의해 발생한다.

[0185] 일부 구현예에서, 임신한 대상은 임신한 대상에서 면역 반응을 활성화시키는 질병을 가지고 있거나, 이에 결렬 위험이 있다.

[0186] 일부 구현예에서, 질병은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 홍반성 신염(lupus nephritis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 궤랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 항체-매개 거부반응(antibody-mediated rejection), 과국적 항인지질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역 복합체-매개 혈관염(immune complex-mediated vasculitis), 사구체염(glomerulitis), 이온통로병증(channelopathy), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 자가 면역 난청(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenia purpura), 자가 면역 용혈성 빈혈(autoimmune haemolytic anaemia), 면역 호중구 감소증(immune neutropenia), 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy), 혈청병(serum sickness), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 전신 루푸스, 반응성 관절병증(reactive arthropathies), 원발성 쓸개관 간경화, 궤양성 대장염, 및 항중성구 세포질 항체(ANCA)-연관 혈관염, 원형 탈모증(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 온난 자가 면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 치그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(크레스트 증후군), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(disoid lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune

lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 및 베게너 유파종증(Wegener's granulomatosis)이다.

- [0187] 일부 구현예에서, 임신한 대상은 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가진 이전 태아 또는 신생아를 가진 병력이 있다.
- [0188] 일부 구현예에서, 면역 질환과 연관된 항체는 임신한 대상으로부터 수득된 생물학적 샘플에서 검출된다.
- [0189] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액 또는 소변 샘플이다.
- [0190] 일부 구현예에서, 항체는 1 pM 내지 100 nM의 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.
- [0191] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 항체 N026보다 적거나 같은 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.
- [0192] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 단클론 항체이다.
- [0193] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 IgG1 또는 이의 변이체이다.
- [0194] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 λ 경쇄를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0195] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 시알산화된(sialylated) 항체이다.
- [0196] 또 다른 양태에서, 본 출원은 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, CDR L1은 서열 X₁GTGSDVG₂SYNX₂VS (서열 번호 12)를 포함하고, CDR L2는 서열 GDX₃X₁RPS (서열 번호 13)를 포함하고, CDR L3은 서열 X₅SYX₆GSGIYV (서열 번호 14)를 포함하고, CDR H1은 서열 Z₁YAMG (서열 번호 15)를 포함하고, CDR H2는 서열 Z₇IGZ₂SGZ₃QTZ₄YADS (서열 번호 16)를 포함하고, CDR H3은 서열 LAZ₅Z₆DSY (서열 번호 17)를 포함하는 것을 특징으로 한다 (여기서, X₁은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₂는 소수성 아미노산이고, X₃은 극성 아미노산이고, X₄는 극성 또는 산성 아미노산이고, X₅는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X₆은 소수성 아미노산이고, Z₁은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z₂는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z₃은 G, S, 또는 A이고, Z₄는 염기성 아미노산이고, Z₅는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z₆은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z₇은 S 또는 T임).
- [0197] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3를 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L1은 TGTGSDVG₂SYNLVS (서열 번호 1)의 서열에 비해 2 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 GDSERPS (서열 번호 2)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 또는 NYAMG (서열 번호 6)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는

SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGSSAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10), TIGSSAQTRYADS (서열 번호 41), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42), TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43), 또는 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)의 서열에 비해 2 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, CDR H3은 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0198] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGSSAQTRYADS (서열 번호 7) 또는 TIGSSAQTRYADS (서열 번호 41)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 상기 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0199] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H1은 서열 DYAMG (서열 번호 5)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8) 또는 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 상기 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0200] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H1은 서열 NYAMG (서열 번호 6)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9) 또는 TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 상기 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0201] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10) 또는 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 상기 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0202] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나

(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H1은 서열 TYAMG (서열 번호 4)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H2는 서열 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8) 또는 SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 상기 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0203]

[0204]

일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 CDR L1은 서열 $X_1GTGSDVGSYNX_2VS$ (서열 번호 12)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDX_3X_4RPS (서열 번호 13)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR L3은 서열 $X_5SYX_6GSGIYV$ (서열 번호 14)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H1은 서열 Z_1YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체 CDR H2는 서열 $Z_7IGZ_2SGZ_3QTZ_4YADS$ (서열 번호 16)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 상기 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAZ_5Z_6DSY (서열 번호 17)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다 (여기서, X_1 은 T, A, S, 또는 I이고, X_2 는 L 또는 I이고, X_3 은 S, N, 또는 T이고, X_4 는 Q, E, 또는 N이고, X_5 는 C, S, I, 또는 Y이고, X_6 은 A 또는 V이고, Z_1 은 E, T, D, 또는 N이고, Z_2 는 S 또는 A이고, Z_3 은 G, S, 또는 A이고, Z_4 는 K 또는 R이고, Z_5 는 I, L, 또는 H이고, Z_6 은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z_7 은 S 또는 T임).

[0205]

[0206]

일부 구현예에서, 태아 또는 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 CDR L1은 서열 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L2는 서열 GDSERPS (서열 번호 2)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR L3은 서열 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H1은 서열 Z_1YAMG (서열 번호 15)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, 단리된 항체의 CDR H2는 서열 $Z_7IGZ_2SGZ_3QTRYADS$ (서열 번호 18)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, 단리된 항체의 CDR H3은 서열 LAIGDSY (서열 번호 11)를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다 (여기서, Z_1 은 T, D, 또는 N이고, Z_2 는 S 또는 A이고, Z_3 은 G, S 또는 A이며, Z_7 은 S 또는 T임).

[0207]

일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

[0208]

QSLTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKTVLGQPKAAPSVTFLFPPSSEELQANKATLVLCLSDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0209]

일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0210]

EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSSSVTVPSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0211] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0213] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0215] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0217] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0219] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSEPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSPSSEELQANKATLVCILSDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

[0222] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의

경쇄 가변 영역은

- [0223] QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDSFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0224] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0225] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0226] QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDSFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0227] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0228] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0229] QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDSFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0230] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0231] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0232] QSALTQPASVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCLOUDSFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0233] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 (include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.

- [0234] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0235] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 19의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0236] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0237] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0238] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGSSAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAQGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0239] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0240] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0241] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAQGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0242] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0243] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0244] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAQGQPREPVYTLPPSRDEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0245] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

- [0246] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0247] EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0248] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은
- [0249] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며; 상기 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은
- [0250] EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어진다.
- [0251] 또 다른 양태에서, 본 출원은 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, CDR L1은 서열 VGX_1YX_2 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX_3X_4 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 YX_6GSGIY 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z_1YA 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 $Z_8IZ_2Z_3SZ_4Z_5QZ_6R$ 을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지며, CDR H3은 서열 LAZ_7 을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X_1 은 임의의 아미노산이고, X_2 는 L 또는 I이고, X_3 은 S, N, 또는 T이고, X_4 는 Q, E, 또는 N이고, X_6 은 A 또는 V이고, Z_1 은 E, T, D, 또는 N이고, Z_2 는 임의의 아미노산이고, Z_3 은 S 또는 A이고, Z_4 는 임의의 아미노산이고, Z_5 는 G, S, 또는 A이고, Z_6 은 임의의 아미노산이고, Z_7 은 I, L, 또는 H이며, Z_8 은 S 또는 T임).
- [0252] 또 다른 양태에서, 본 출원은 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, CDR L1은 서열 VGX_1YX_2 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L2는 서열 GDX_3X_4 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR L3은 서열 YX_6GSGIY 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H1은 서열 Z_1YA 를 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H2는 서열 $Z_8IZ_2Z_3SZ_4Z_5QZ_6R$ 을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지고, CDR H3은 서열 LAZ_7 을 포함하거나(include/comprise), 이로 이루어지거나, 본질적으로 이로 이루어지는 것을 특징으로 한다 (여기서, X_1 은 임의의 아미노산이고, X_2 는 소수성 아미노산이고, X_3 은 극성 아미노산이고, X_4 는 극성 또는 산성 아미노산이고, X_6 은 소수성 아미노산이고, Z_1 은 극성 또는 사성 아미노산이고, Z_2 는 임의의 아미노산이고, Z_3

은 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z_4 는 임의의 아미노산이고, Z_5 는 G, S, 또는 A이고, Z_6 는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z_7 은 임의의 아미노산이고, Z_8 은 소수성 또는 염기성 아미노산이며, Z_9 은 S 또는 T임).

- [0253] 일부 구현예에서, 항체는 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 이전 두 양태의 항체는 상기 방법들 중 어느 하나와 함께 사용하기 위한 것이다.
- [0254] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 항-FcRn 항체이다. 일부 경우에, 항체는 IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 FcRn의 E115 (서열 번호 30)에는 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 FcRn의 E115 (서열 번호 30)를 포함하지 않는 에피토프에 결합한다.
- [0255] 본 출원은 또한 임신한 대상의 태반에 걸쳐 병원성 항체 운반을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 임신한 대상에서 병원성 항체 이화작용을 증가시키는 단계, 및 임신한 대상에게 인간 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 결합하는 단리된 항체를 투여함으로써 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 임신한 대상에서의 병원성 항체는 임신한 대상의 태아에서 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 야기한다.
- [0256] 일부 구현예에서, 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유하되, CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열에 비해 2 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR L2는 GD SERPS (서열 번호 2)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR L3은 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 또는 NYAMG (서열 번호 6)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지고, CDR H2는 SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), 또는 SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10)의 서열에 비해 2 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가지며, CDR H3은 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열에 비해 1 개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열을 가진다.
- [0257] 일부 구현예에서, 항체는 200, 150, 100, 50, 또는 40 pM미만의 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.
- [0258] 일부 구현예에서, 항체는, N022, N023, N024, N026, 또는 N027의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지고 비교 대상 항체와 동일한 Fc 영역을 추가로 가지는 항체보다 적거나 동일한 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.
- [0259] 다른 구현예에서, 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유하되, CDR L1은 X_1 GTGSDVGSYN X_2 VS (서열 번호 12)의 서열을 가지고, CDR L2는 GDX X_3 X $_4$ RPS (서열 번호 13)의 서열을 가지고, CDR L3은 X $_5$ SYX $_6$ GSGIYV (서열 번호 14)의 서열을 가지고, CDR H1은 Z $_1$ YAMG (서열 번호 15)의 서열을 가지고, CDR H2는 SIGZ $_2$ SGZ $_3$ QTZ $_4$ YADS (서열 번호 45)의 서열을 가지고, CDR H3은 LAZ $_5$ Z $_6$ DSY (서열 번호 17)의 서열을 가지며 (여기서, X_1 은 극성 또는 소수성 아미노산이고, X_2 는 소수성 아미노산이고, X_3 은 극성 아미노산이고, X_4 는 극성 또는 산성 아미노산이고, X_5 는 극성 또는 소수성 아미노산이고, X_6 은 소수성 아미노산이고, Z_1 은 극성 또는 산성 아미노산이고, Z_2 는 극성 또는 소수성 아미노산이고, Z_3 은 G, S, 또는 A이고, Z_4 는 염기성 아미노산이고, Z_5 는 소수성 또는 염기성 아미노산이고, Z_6 은 G, S, D, Q, 또는 H임), 상기 항체는, N026의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지고 비교 대상 항체와 동일한 Fc 영역을 추가로 가지는 항체보다 적거나 동일한 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다. 일부 구현예에서, X_1 은 T, A, S, 또는 I이다. 다른 구현예에서, X_2 는 L 또는 I이다. 일부 구현예에서, X_3 은 S, N, 또는 T이다. 여전히 다른 구현예에서, X_4 는 Q, E, 또는 N이고, X_5 는 C, S, I, 또는 Y이고. 일부 구현예에서, X_6 은 A 또는 V이고, Z_1 은 E, T, D, 또는 N이다. 추가 구현예에서, Z_2 는 S 또는 A이다. 일부 구현예에서, Z_4 는 K 또는 R이다. 또 다른 구현예에서, Z_5 는 I, L, 또는 H이다.
- [0260] 여전히 다른 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GD SERPS (서열 번호 2)의 서열을 갖는 CDR L2, 및 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열을 갖는 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 Z $_1$ YAMG (서열 번호 15)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGZ $_2$ SGZ $_3$ QTRYADS (서열 번호 44)의 서열을 갖는 CDR H2, 및 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열을 갖는 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유한다 (여기서, Z_1 은 T,

D, 또는 N이고, Z₂는 S 또는 A이고, Z₃은 G, S 또는 A임).

[0261] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS (서열 번호 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열을 갖는 CDR L3, TYAMG (서열 번호 4)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7)의 서열을 갖는 CDR H2, 및 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.

[0262] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS (서열 번호 2)의 서열을 갖는 CDR L2, 및 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열을 갖는 CDR L3, DYAMG (서열 번호 5)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)의 서열을 갖는 CDR H2, 및 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.

[0263] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS (서열 번호 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열을 갖는 CDR L3, NYAMG (서열 번호 6)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9)의 서열을 갖는 CDR H2, 및 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.

[0264] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS (서열 번호 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열을 갖는 CDR L3, TYAMG (서열 번호 4)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10)의 서열을 갖는 CDR H2, 및 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.

[0265] 여전히 다른 구현예에서, 단리된 항체는 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열을 갖는 CDR L1, GDSERPS (서열 번호 2)의 서열을 갖는 CDR L2, SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열을 갖는 CDR L3, TYAMG (서열 번호 4)의 서열을 갖는 CDR H1, SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8)의 서열을 갖는 CDR H2, 및 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열을 갖는 CDR H3을 함유한다.

[0266] 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0267] QSALTQPAVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSYQQHPGKAPKLMIVYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCILSDFYPGAVTAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

[0268] 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0269] EVQLLESGGGLVQPGGLSLCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

[0270] 다른 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0271] EVQLLESGGGLVQPGGLSLCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

[0272] 다른 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0273] EVQLLESGGGLVQPGGLSLCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖

는다.

[0274] 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0275] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

[0276] 다른 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0277] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

[0278] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지되, 경쇄 가변 영역은

[0279] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCILISDFYYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은

[0280] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

[0281] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지되, 경쇄 가변 영역은

[0282] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCILISDFYYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은

[0283] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

[0284] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지되, 경쇄 가변 영역은

[0285] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCILISDFYYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은

[0286] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.

- [0287] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지되, 경쇄 가변 영역은
- [0288] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVTQLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은
- [0289] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.
- [0290] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지되, 경쇄 가변 영역은
- [0291] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVTQLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은
- [0292] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.
- [0293] 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다. 다른 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 19의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다.
- [0294] 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체는 서열 번호 20~24의 서열에 비해, 아미노산 치환 N297A를 더 포함한다.
- [0295] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 비해, 아미노산 치환 D355E 및 L357M 을 더 포함한다.
- [0296] 다른 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체는 다음의 아미노산 치환 중 임의의 하나 이상을 더 포함한다: 서열 번호 20~24에 비해 A23V, S30R, L80V, A84T, E85D, A93V; 및 서열 번호 19에 비해 Q38H, V58I, 및 G99D.
- [0297] 여전히 다른 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체는 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 비해 잔기 446에서 C-말단 리신을 함유하지 않는다.
- [0298] 일부 구현예에서, 상기 양태 중 어느 하나의 항체는, N022, N023, N024, N026, 또는 N027의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지고 비교 대상 항체와 동일한 Fc 영역도 가지는 항체보다 적거나 동일한 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다. 예를 들어, 특정 K_D 검정에서, 항체의 K_D 는 200, 150, 100, 50, 또는 40 pM 미만이다.
- [0299] 본원에 기술된 임의의 단리된 항체의 상보성 결정 영역(CDR) 및 프레임워크 영역(FR)에 할당된 아미노산 위치는 카밧(Kabat)의 EU 인덱스에 따라 정의된다 (서열 of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)).
- [0300] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하되, 경쇄 가변 영역은
- [0301] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVTQLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은
- [0302] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열을 갖는다.

[0303] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하되, 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열을 갖는다.

[0306] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하되, 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열을 갖는다.

[0309] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하되, 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열을 갖는다.

[0312] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하되, 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADEYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLGQPKAAPSRTLFPSSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열을 갖는다.

[0315] 상기 양태 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체는 단클론 항체이다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 IgG1이다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 λ 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 κ 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체의 Fc 영역 상의 글리코실화 부위는 시알산화(예: 2시알산화)된다.

[0316] 상기 양태 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체는 인간화된 항체 또는 완전한 인간 항체이다.

- [0317] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 1~100, 5~150, 5~100, 5~75, 5~50, 10~50, 또는 10~40 pM의 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.
- [0318] 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체는 설치류 (예: 마우스 또는 랫트) FcRn에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항체는 200, 150, 100, 50, 또는 40 pM 미만의 K_D 로 설치류 (예: 마우스 또는 랫트) FcRn에 결합한다.
- [0319] 본 출원은 인간 신생아의 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 신규한 항체를 특징으로 한다. 이들 항-FcRn 항체는, 예를 들어, 대상에서 자가 항체의 제거를 촉진시키거나, 대상에서 항원 제시를 억제하거나, 대상에서 면역 반응(예: 면역 복합체-기반의 면역 반응 활성화)을 차단하거나, 대상에서 면역학적 질환(예: 자가 면역 질환)을 치료하는데 유용하다. 이들 항-FcRn 항체는 임신한 대상의 태반에 걸쳐 병원성 항체 운반을 감소시키고, 임신한 대상에서 병원성 항체 이화작용을 증가시키고, 임신한 대상에게 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 투여함으로써 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 방법에서도 유용하다. 일부 구현예에서, 임신한 대상에서의 병원성 항체는 임신한 대상의 태아에서 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 야기한다.
- [0320] 일 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로, 상기 항체는, (a) KQGTWGWDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산; 및 (b) FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합하고, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.
- [0321] 또 다른 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 KQGTWGWDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 에피토프에 결합하고, 서열 번호 25의 아미노산 잔기 9, 12, 또는 13 중 적어도 하나에 결합하며, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.
- [0322] 또 다른 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 KQGTWGWDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합하고, 서열 GEEFMNFDLKQGT (서열 번호 27)로 이루어지는 웨티드 또는 EEFMNFDL (서열 번호 28)의 하나 이상의 아미노산에는 결합하지 않으며, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.
- [0323] 일부 구현예에서, 항체는 WGGDWPEAL (서열 번호 29)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합한다.
- [0324] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 5에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 12에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 13에 결합한다.
- [0325] 일부 구현예에서, 항체는 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 2개의 아미노산에 결합한다.
- [0326] 또 다른 양태에서, 본 출원은 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 FcRn에서 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합하고, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 항체는 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산에 결합한다.
- [0327] 일부 구현예에서, 항체는 KQGTWGWDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 추가로 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 KQGTWGWDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산에 추가로 결합한다.
- [0328] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 25의 아미노산 잔기 5, 12, 또는 13 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 5에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 12에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 13에 결합한다.
- [0329] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 항체 N026보다 적거나 같은 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.
- [0330] 일부 구현예에서, 항체는 단클론 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG1이다. 일부 구현예에서, 항체는 λ 경체를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 κ 경체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 시알산화된(예: 2시알산화된) 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된 항체 또는 완전한 인간 항체이다.

- [0331] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체를 암호화하는 핵산 분자를 특징으로 한다.
- [0332] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다.
- [0333] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체를 발현하는 숙주 세포에 관한 것으로서, 상기 숙주 세포는 단리된 항-FcRn 항체를 암호화하는 핵산 분자 또는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 것을 특징으로 한다 (핵산 분자 또는 벡터는 숙주 세포 내에서 발현됨). 일부 구현예에서, 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포이다.
- [0334] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 단체 또는 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 치료 유효량이다.
- [0335] 또 다른 양태에서, 본 출원은 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은: a) 단리된 항-FcRn 항체를 암호화하는 핵산 분자 또는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및 b) 항체가 형성될 수 있는 조건 하에 숙주 세포 내에서 핵산 분자 또는 벡터를 발현시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0336] 일부 구현예에서, 상기 방법은 약 1~100, 1~50, 1~25, 2~50, 5~50, 또는 2~20 mg/ml의 농도로 항체를 회수하는 단계를 더 포함한다.
- [0337] 일부 구현예에서, 상기 방법에 사용된 숙주 세포는 CHO 세포이다.
- [0338] 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 병원성 항체 (예: IgG 항체) 이화작용을 증가시키는 방법을 특징으로 한다. 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 자가 항체를 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 여전히 또 다른 양태에서, 본 출원은 대상에서 면역 복합체-기반의 면역 반응 활성화를 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법들은 대상에게 본원에 기술된 단리된 항체 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0339] 일부 구현예에서, 면역 반응은 대상에서의 급성 또는 만성 면역 반응이다.
- [0340] 일부 구현예에서, 급성 면역 반응은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 홍반성 신염(lupus nephritis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 궤랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 항체-매개 거부반응(antibody-mediated rejection), 파국적 항인지질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역 복합체-매개 혈관염(immune complex-mediated vasculitis), 사구체염(glomerulitis), 이온통로병증(channelopathy), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 자가 면역 난청(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), 자가 면역 용혈성 빈혈(AIHA), 면역 호중구 감소증(immune neutropenia), 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy), 및 혈청병(serum sickness)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병(medical condition)에 의해 활성화된다.
- [0341] 일부 구현예에서, 만성 면역 반응은 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 전신 루푸스, 반응성 관절병증(reactive arthropathies), 원발성 쓸개관 간경화, 궤양성 대장염, 및 항중성구 세포질 항체(ANCA)-연관 혈관염으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병에 의해 활성화된다.
- [0342] 일부 구현예에서, 대상은 자가 면역 질환을 갖는다. 자가 면역 질환은 원형 탈모증(alpecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트 병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-괴부 염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 쳐그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론 병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(discoïd lupus), 분태성 혼합 한랭글루불린 혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 감상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병

(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)일 수 있다.

[0343] 또 다른 양태에서, 본 출원은 임신한 대상의 태반에 걸친 병원성 항체 운반을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 또 다른 양태에서, 본 출원은 임신한 대상에서 병원성 항체 이화작용을 증가시키는 방법을 특징으로 한다. 여전히 또 다른 양태에서, 본 출원은 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법들은 임신한 대상에게 본원에 기술된 단리된 항체 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0344] 일부 구현예에서, 병원성 항체는 임신한 대상의 태아에서 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 야기한다.

[0345] 일부 구현예에서, 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아 동종 면역 혈소판 감소증(FNAIT), 태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN), 동종 면역 범-혈소판 감소증(pan-thrombocytopenia), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 태아 관절 만곡증(arthrogryposis), 신생아 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생아 자가 면역 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 신생아 항인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 신생아 다발성 근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 신생아 루푸스, 신생아 피부 경화증(scleroderma), 베체트병(Behcet's disease), 신생아 그레이브스병, 신생아 가와사키병, 신생아 자가 면역 갑상선 질환, 및 신생아 제1형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0346] 일부 구현예에서, 병원성 항체는 IgG 항체이다.

[0347] 일부 구현예에서, 바이러스성 질환은 알파 바이러스(alpha virus) 감염증, 플라비바이러스(Flavivirus) 감염증, 지카 바이러스(Zika virus) 감염증, 치쿤구니아 바이러스(Chikungunya virus) 감염증, 로스리버 바이러스(Ross River virus) 감염증, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus) 감염증, 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome), 조류 독감(avian influenza) 감염증, 인플루엔자 바이러스(influenza virus) 감염증, 인간 호흡기 세포융합 바이러스(human respiratory syncytial virus) 감염증, 에볼라 바이러스(Ebola virus) 감염증, 황열병 바이러스(yellow fever virus) 감염증, 뎅기열 바이러스(dengue virus) 감염증, 인간 면역결핍 증후군(human immunodeficiency virus) 감염증, 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염증, 한타바이러스(Hantavirus) 감염증, 게타 바이러스(Getah virus) 감염증, 신드비스 바이러스(Sindbis virus) 감염증, 부니암웨라 바이러스(Bunyamwera virus) 감염증, 웨스트나일 바이러스(West Nile virus) 감염증, B형 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus B) 감염증, 토끼두 바이러스(rabbitpox virus) 감염증, 젖산염 탈수소 효소-향상 바이러스(lactate dehydrogenase elevating virus) 감염증, 레오바이러스(reovirus) 감염증, 공수병 바이러스(rabies virus) 감염증, 구제역 바이러스(foot-and-mouth disease virus) 감염증, 돼지 생식기 호흡 증후군 바이러스(porcine reproductive and respiratory syndrome virus) 감염증, 원숭이 출혈열 바이러스(simian hemorrhagic fever virus) 감염증, 말 전염성 빈혈 바이러스(equine infectious anemia virus) 감염증, 유산양 관절염 바이러스(caprine arthritis virus) 감염증, 아프리카 돼지 열병 바이러스(African swine fever virus) 감염증, 렌티바이러스(lentivirus) 감염증, BK 파포바바이러스(papovavirus) 감염증, 머레이 밸리 뇌염 바이러스(Murray Valley encephalitis virus) 감염증, 엔테로바이러스(enterovirus) 감염증, 거대세포 바이러스(cytomegalovirus) 감염증, 폐렴 바이러스(pneumovirus) 감염증, 모빌리바이러스(morbillivirus) 감염증, 및 홍역 바이러스(measles virus) 감염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의해 발생한다.

[0348] 일부 구현예에서, 임신한 대상은 임신한 대상에서 면역 반응을 활성화시키는 질병을 가지고 있거나, 이에 걸릴 위험이 있다. 일부 구현예에서, 질병은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 홍반성 신염(lupus nephritis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 궤랑-바雷 증후군(Guillain-Barré syndrome), 항체-매개 거부반응

(antibody-mediated rejection), 과국적 항인지질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역 복합체-매개 혈관염(immune complex-mediated vasculitis), 사구체염(glomerulitis), 이온통로병증(channelopathy), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 자가 면역 난청(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenia purpura), 자가 면역 용혈성 빈혈(autoimmune haemolytic anaemia), 면역 호중구 감소증(immune neutropenia), 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy), 혈청병(serum sickness), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 전신 루푸스, 반응성 관절병증(reactive arthropathies), 원발성 쓸개관 간경화, 궤양성 대장염, 및 항중성구 세포질 항체(ANCA)-연관 혈관염, 원형 탈모증(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 온난 자가 면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 쳐그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(크레스트 증후군), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상루푸스(discoïd lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유헤종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)이다.

[0349] 일부 구현예에서, 임신한 대상은 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가진 이전 태아 또는 신생아를 가진 병력이 있다.

[0350] 일부 구현예에서, 면역 질환과 연관된 항체는 임신한 대상으로부터 수득된 생물학적 샘플(예: 혈액 또는 소변 샘플)에서 검출된다.

[0351] 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항-FcRn 항체는 설치류(예: 마우스 또는 랫) FcRn에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 출원의 단리된 항-FcRn 항체는 200, 150, 100, 50, 또는 40 pM 미만의 K_D 로 설치류(예: 마우스 또는 랫) FcRn에 결합한다.

[0352] 정의

[0353] 본원에서의 용어 "항체(antibody)"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 단클론 항체, 다클론 항체, 다중 특이적 항체(예: 이중 특이적 항체), 및 FcRn 항원 결합 활성을 나타내는 경우의 항체 단편을 포함하되 이들로 한정되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0354] "항체 단편(antibody fragments)"은 온전한 항체의 일부, 바람직하게는 온전한 항체의 항원 결합 영역 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예에는 Fab, Fab', F(ab')2, 및 Fv 단편, 디아보디(diabodies), 선형 항체(linear antibodies), 단쇄 항체 분자(single-chain antibody molecules), 및 다중 특이적 항체가 있다.

[0355] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리된 항체(isolated antibody)"는 항체를 제조하는 숙주 세포 환경의 성분으로부터 분리 및/또는 회수된 항체를 지칭한다. 항체를 제조하는 숙주 세포 환경의 오염물질 성분은 항체의 연구, 진단, 또는 치료적 용도에 방해가 될 물질이다. 오염물질 성분에는 효소, 호르몬, 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질이 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 (1) 예를 들어, 로리법(Lowry method)에 의해 결

정된 항체의 95 중량%을 초과하여, 일부 구현예에서는, 99 중량%를 초과하여 정제되거나; (2) 예를 들어, 스피닝 컵 시퀴네이터(spinning cup sequenator)를 사용함으로써 N-말단의 적어도 15 잔기 또는 내부 아미노산 서열을 수득하기에 충분한 정도까지 정제되거나; (3) 예를 들어, 쿠마시블루 또는 실버 염색을 사용하는 환원 또는 비환원 조건 하에 SDS-PAGE로 동종(homogeneity)이 될때까지 정제된다. 단리된 항체는 재조합 세포 내에서의 인시튜(*in situ*) 항체를 포함한다. 그러나, 정상적으로는, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. 단리된 항체의 약제학적 조성물은, FDA "산업 지침(Guidance for Industry)" 문서에 의해 권고된 바와 같이 수행한 ELISA 기반의 HCP 검정에 의해 결정된 바와 같이, 일반적으로 250 ppm 미만의 (예: 200 ppm, 150 ppm, 100 ppm 미만의) 숙주 세포 단백질 (HCP)을 갖는다.

[0356] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단클론 항체(monoclonal antibody)"는 실질적으로 균질한 항체로 이루어진 모집단으로부터 수득된 항체, 즉, 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일한 일차 서열을 갖는 모집단 중의 개별 항체를 지칭한다. 단클론 항체는 고도로 특이적이며 단일 항원 부위(즉, 인간 FcRn 상의 에피토프)에 대해 유도된다. 상이한 에피토프에 대해 유도된 상이한 항체를 일반적으로 포함하는 다클론 항체 제제와 대조적으로, 각각의 단클론 항체는 항원 상의 단일 에피토프에 대해 유도된다. 수식어인 "단클론성(monoclonal)"은 항체의 특성을 실질적으로 균질한 항체의 모집단으로부터 수득되는 것으로서 나타내는 것이며, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로서 해석되어서는 안된다.

[0357] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "가변 영역(variable region)" 및 "가변 도메인(variable domain)"은 상보성 결정 영역(CDR, 예를 들어, CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3) 및 프레임워크 영역(FR)의 아미노산 서열을 포함하는, 항체의 경쇄 및 중쇄의 일부를 지칭한다. 본 개시에 사용된 방법에 따르면, CDR 및 FR에 할당된 아미노산 위치는 Kabat에 따라 정의된다 (서열 of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). 본 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 영역의 (본원에서 추가로 정의된) CDR 또는 (본원에서 추가로 정의된) FR의 단축 또는 삽입에 대응하여 더 적은 아미노산 또는 추가 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 영역은 CDR H2의 잔기 52 다음에 단일 삽입 잔기 (즉, Kabat에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR의 잔기 82 다음에 삽입 잔기 (즉, Kabat에 따른 82a, 82b, 82c 등)를 포함할 수 있다. 주어진 항체에 대한 잔기의 Kabat 넘버링은, 항체의 서열을 "표준" Kabat 번호가 매겨진 서열과 상동성 영역에서 정렬함으로써 결정될 수 있다.

[0358] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상보성 결정 영역(complementary determining regions)" 및 "CDR"은 서열이 초가변성이고/하거나 구조적으로 정의된 루프(loops)를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. CDR은 초가변 영역으로도 알려져 있다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 각각 3 개의 CDR을 갖는다. 경쇄 가변 영역은 CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 함유한다. 중쇄 가변 영역은 CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 함유한다. 각각의 CDR은 Kabat에 의해 정의된 바와 같은 상보성 결정 영역으로부터의 아미노산 잔기, 즉 대략 잔기 24-34 (CDR L1), 50-56 (CDR L2) 및 89-97 (CDR L3)을 경쇄 가변 영역에 포함할 수 있고, 대략 잔기 31-35 (CDR H1), 50-65 (CDR H2) 및 95-102 (CDR H3)를 중쇄 가변 영역에 포함할 수 있다.

[0359] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "FcRn"은 IgG 항체(예: IgG1 항체)의 Fc 영역에 결합하는 신생아 Fc 수용체를 지칭한다. 예시적인 FcRn은 UniProt ID 번호 P55899를 갖는 인간 FcRn이다. 인간 FcRn은 구성적으로 내재화된 IgG에 결합하고 IgG의 재사용을 위해 이를 세포 표면에 다시 트래피킹(trafficking)함으로써 IgG의 반감기를 유지하는 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[0360] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "친화도(affinity)" 및 "결합 친화도(binding affinity)"는 두 분자 간의 결합 상호 작용의 강도를 지칭한다. 일반적으로 결합 친화도는 분자의 단일 결합 부위와 이의 결합 상대, 예컨대, 단리된 항체와 이의 표적 (예: 단리된 항-FcRn 항체 및 인간 FcRn) 간의 비공유적인 상호 작용 모두를 합한 강도를 지칭한다. 달리 언급되지 않는 한, 결합 친화도는 결합 쌍의 구성원 간의 1:1 상호 작용을 반영하는, 고유한 결합 친화도(*intrinsic binding affinity*)를 지칭한다. 두 분자 간의 결합 친화도는 해리 상수(K_D) 또는 결합 상수(K_A)에 의해 일반적으로 설명될 수 있다. 서로에 대해 낮은 결합 친화도를 갖는 두 분자는 일반적으로 천천히 결합하고, 쉽게 해리되는 경향이 있으며, 큰 K_D 를 나타낸다. 서로에 대해 높은 친화도를 갖는 두 분자는 일반적으로 신속하게 결합하고, 더 오래 결합되는 경향이 있으며, 작은 K_D 를 나타낸다. 인간 FcRn에 대한 항체의 K_D 를 결정하는 하나의 방법이 실시예 2 ("SPR (표면 플라스몬 공명) 방법")에 기술된다. 이 방법을 사용한 결과, N022, N023, N024, N026, 및 N027의 K_D 는 각각 31, 31.4, 35.5, 36.5, 및 19.3 pM이었다.

[0361] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "FcRn에 대한 IgG 결합의 억제(inhibit IgG binding to FcRn)"는 인간 FcRn

에 대한 IgG (예: IgG1)의 결합을 차단하거나 억제하는 항-FcRn 항체의 능력을 지칭한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 예를 들어, IgG가 결합하는 인간 FcRn 상의 부위에서 FcRn에 결합한다. 따라서, 항-FcRn 항체는 FcRn에 대한 IgG (예: 대상의 자기 항체)의 결합을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 분자 (예: 항-FcRn 항체)는 IgG에 대한 결합을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 일부 구현예에서, IgG의 결합은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 심지어 100%만큼 감소된다.

[0362] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "FcRn에 대한 병원성 항체 결합의 억제(inhibit pathogenic antibody binding to FcRn)"는 인간 FcRn에 대한 병원성 항체 (예: 병원성 IgG 항체)의 결합을 차단하거나 억제하는 항-FcRn 항체의 능력을 지칭한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 예를 들어, 병원성 항체가 결합하는 인간 FcRn 상의 부위에서 FcRn에 결합한다. 따라서, 항-FcRn 항체는 FcRn에 대한 병원성 항체(예: 병원성 IgG 항체)의 결합을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 분자 (예: 항-FcRn 항체)는 병원성 항체에 대한 결합을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 일부 구현예에서, 병원성 항체의 결합은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 심지어 100%만큼 감소된다.

[0363] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "소수성 아미노산(hydrophobic 아미노산)"은 비교적 낮은 수용해도(water solubility)를 갖는 아미노산을 지칭한다. 소수성 아미노산은 글리신(glycine), 류신(leucine), 이소류신(isoleucine), 알라닌(alanine), 페닐알라닌(phenylalanine), 메티오닌(methionine), 트립토판(tryptophan), 발린(valine), 및 프롤린(proline)이다. 본 개시에서 특히 바람직한 소수성 아미노산은 알라닌, 류신, 이소류신, 및 발린이다.

[0364] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "극성 아미노산(polar 아미노산)"은 상이한 전기 음성도(electronegativity)를 갖는 원자에 의해 유도된 화학적 극성을 측쇄에 갖는 아미노산을 지칭한다. 극성 아미노산의 극성은 아미노산의 측쇄 내 원자들 간의 전기 음성도 및 측쇄 구조의 비대칭성에 의존한다. 극성 아미노산은 세린(serine), 트레오닌(threonine), 시스테인(cysteine), 히스티딘(histidine), 메티오닌(methionine), 티로신(tyrosine), 트립토판(tryptophan), 아스파라긴(asparagine), 및 글루타민(glutamine)이다. 본 개시에서 특히 바람직한 극성 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 및 티로신이다.

[0365] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "산성 아미노산(acidic 아미노산)"은 측쇄가 3.5 내지 4.5의 pKa를 갖는 카르복실산기를 함유하는 아미노산을 지칭한다. 산성 아미노산은 아스파르트산 및 글루타민산이다.

[0366] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "염기성 아미노산(basic 아미노산)"은 측쇄가 9.5 내지 13의 pKa를 갖는 아미노기를 함유하는 아미노산을 지칭한다. 염기성 아미노산은 히스티딘, 리신, 및 아르기닌이다.

[0367] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "백분율(%) 동일성"은, 필요한 경우, 최대 백분율 동일성을 달성하도록 서열을 정렬하고 갭(gap)을 도입한 후에 (정렬 최적화를 위해 후보 서열과 기준 서열 중 하나 또는 둘 모두에 갭이 도입될 수 있고, 비교를 목적으로 비상동성 서열은 무시할 수 있음) 기준 서열(예: 야생형 항-FcRn 항체)의 아미노산 (또는 핵산) 잔기와 동일한 후보 서열(예: 항-FcRn 항체)의 아미노산 (또는 핵산) 잔기의 백분율을 지칭한다. 백분율 동일성을 결정하기 위해 정렬은 당업계의 기술 내에 있는 다양한 방법, 예를 들어 BLAST, ALIGN, 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 사용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, (주어진 기준 서열에 대한, 이에 대해, 또는 이와 비교하여 특정 퍼센트 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성을 갖거나 포함하는 주어진 후보 서열로 대체하여 표현될 수 있는) 주어진 기준 서열에 대한, 이에 대해, 또는 이와 비교하여 주어진 후보 서열의 퍼센트 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성은 다음과 같이 계산된다:

[0368] $100 \times (A/B \text{의 분수})$

[0369] 여기서 A는 후보 서열 및 기준 서열의 정렬에서 동일한 것으로 기록된 아미노산(또는 핵산) 잔기의 수이고, B는 기준 서열에서 아미노산(또는 핵산) 잔기의 총 수이다. 후보 서열의 길이가 기준 서열의 길이와 같지 않은 일부 구현예에서, 기준 서열에 대한 후보 서열의 퍼센트 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성은 후보 서열에 대한 기준 서열의 퍼센트 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성과 같지 않을 수 있다.

[0370] 특정 구현예에서, 후보 서열과의 비교를 위해 기준 서열을 정렬하면, 후보 서열이 후보 서열의 전체 길이에 걸쳐서, 또는 후보 서열의 인접한 아미노산(또는 핵산) 잔기 중 선택된 부분에 걸쳐서 50% 내지 100%의 동일성을 나타낸다는 것을 볼 수 있다. 비교를 위해 정렬된 후보 서열의 길이는 기준 서열 길이의 적어도 30%, 예컨대, 적어도 40%, 예컨대, 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%이다. 후보 서열에서의 위치를 기준 서열에서

의 상응하는 위치와 동일한 아미노산(또는 핵산) 잔기가 차지할 때, 분자는 해당 위치에서 동일하다. 위치는 치환, 결실, 또는 삽입에 의해 변경될 수 있다. 치환, 결실, 또는 삽입은 특정 수의 (예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 개 이상의) 아미노산을 포함할 수 있다. n 개 이하의 아미노산의 치환, 결실, 또는 삽입을 기술할 때, 이는 치환, 결실, 또는 삽입이 예를 들어 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 총 또는 n 개의 아미노산을 포함한다는 것을 의미한다. 치환, 결실, 또는 삽입의 개수가 전체 서열에서 아미노산의 5%, 10%, 15%, 또는 20% 이상을 변경시키는 경우, 치환, 결실, 또는 삽입의 개수는 총 서열의 백분율을 (예: 1%, 5%, 10%, 15%, 또는 20% 이상) 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애(fetal and neonatal alloimmune and/or autoimmune disorder)"는 태아 및/또는 신생아 항원에 대해 유도된 모체 항체(예: 병원성 모체 항체)의 경태반 전달(transplacental transfer)에 의해 야기되는 태아 및/또는 신생아에서의 면역 장애를 지칭한다. 예를 들어, 임신한 대상의 항체(예: 병원성 항체)는 태아에서의 항원(예: 태아가 태아의 부로부터 물려받은 항원)에 대해 반응할 수 있다. 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애의 예는 본원에 제공되어 있다.

[0371] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "병원성 항체(pathogenic antibody)"는 대상, 임신한 대상의 태아, 및/또는 신생아에서 하나 이상의 면역 질환 또는 장애를 야기하는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 병원성 항체는 대상의 자신의 단백질 중 하나 이상에 대해 대상(예: 임신한 대상)에서 생성됨으로써, 대상에서 자가 면역 질환이나 장애를 야기하는 자기 항체이다. 일부 구현예에서, 임신한 대상에서의 병원성 항체는 태반을 통해 태아에게 전달될 수 있고, 태아의 항원(예: 태아가 태아의 부로부터 물려받은 항원)에 대해 반응함으로써, 예를 들어, 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 야기할 수 있다.

[0372] 본원에서 사용된 바와 같이, "항체-매개 바이러스성 질환의 증진(antibody-mediated enhancement of viral disease)"은 항체가 숙주 세포 내로 바이러스의 침투를 촉진함으로써, 세포에서 감염성통 증가시키거나 강화시키는 바이러스성 질환을 지칭한다. 일부 구현예에서, 항체는 바이러스성 표면 단백질에 결합할 수 있고, 항체/바이러스 복합체는 항체와 수용체 간의 상호 작용을 통해 세포 표면 상의 FcRn 수용체에 결합할 수 있다. 이어서, 항체/바이러스 복합체는 세포로 내재화될 수 있다.

[0373] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 필요한 세포 성분, 예컨대, 그의 상응하는 핵산에서부터 단백질을 발현하는 데 필요한 세포 기관을 포함하는 비히클(vehicle)을 지칭한다. 핵산은 일반적으로 당업계에 공지된 종래 기술(예: 형질전환, 형질주입, 전기 천공법, 인산칼슘 침전, 직접 미세현미주입 등)에 의해 숙주 세포 내에 도입될 수 있는 핵산 벡터에 포함된다. 숙주 세포는 원핵 세포(예: 세균 세포), 또는 진핵 세포(예: CHO 세포와 같은 포유류 세포)일 수 있다. 본원에서 기술된 바와 같이, 숙주 세포는 항-FcRn 항체를 암호화하는 하나 이상의 폴리펩티드를 발현하는 데 사용될 수 있다.

[0374] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "벡터(vector)"는 자신이 연결된 또 다른 핵산 분자를 운반할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 벡터의 일 유형은 추가 DNA 세그먼트가 결합될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는, "플라스미드(plasmid)"이다. 벡터의 또 다른 유형은 과지 벡터(phage vector)이다. 벡터의 또 다른 유형은 바이러스 벡터(viral vector)이며, 추가 DNA 세그먼트가 바이러스 계놈 내에 결합될 수 있다. 특정 벡터는 이들이 도입된 숙주 세포 내에서 자율적으로 복제할 수 있다 (예: 박테리아 복제 기원을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유류 벡터). 다른 벡터(예: 비-에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포 내에 도입될 때 숙주 세포의 계놈에 통합되어, 숙주 계놈과 함께 복제될 수 있다. 또한, 특정 벡터는 이들이 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 유도할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터(recombinant expression vectors)"로서 (또는 간단하게 "재조합 벡터"로서) 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 유용성을 갖는 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다.

[0375] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상(subject)"은 포유류, 바람직하게는 예를 들어 인간을 지칭한다. 포유류는 인간 및 집과 농장에서 키우는 가축, 예컨대 원숭이(예: 시노몰구스 원숭이), 마우스, 개, 고양이, 말, 및 소 등을 포함하되 이들로 한정되지 않는다.

[0376] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물(pharmaceutical composition)"은 유효 성분뿐 아니라 유효 성분을 투여 방법에 적합하게 하는 하나 이상의 부형제 및 희석제를 함유하는 의약적 또는 약학적 제형을 지칭한다. 약제학적 조성물은 항-FcRn 항체와 양립 가능한 약학적으로 허용가능한 성분을 포함한다. 약제학적 조성물은 정맥내 또는 피하 투여를 위한 수용성 형태이거나 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐 형태일 수 있다.

[0377] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 약제학적 조성물 중의 첨가제 또는 희석제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 제형의 다른 성분과 양

립 가능해야 하고 수용자에게 해가 없어야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 Fc 작제물에 적절한 약제학적 안정성을 제공해야 한다. 담체의 특성은 투여 방식에 따라 다르다. 예를 들어, 정맥내 투여의 경우, 수용액 담체(예컨대, WFI, 및/또는 완충액)가 일반적으로 사용되고; 경구 투여의 경우, 고형 담체가 바람직하다.

[0378] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효량(therapeutically effective amount)"은 어떤 양, 예컨대, 대상 또는 환자에서 원하는 생물학적 효과를 유도하거나, 본원에 기술된 병태 또는 장애를 가진 환자를 치료하는 데 효과적인 제약학적 투여량을 지칭한다. "치료 유효량"은 하나의 투여량 또는 임의의 투약 또는 경로로 섭취되거나 단일 또는 다른 치료제와 병용하여 섭취되어 원하는 치료효과를 주는 양으로 해석될 수 있음이 본원에서 또한 이해되어야 한다.

[0379] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이하(no more than)"는 적거나 같은 양을 지칭한다. 이는 정수(integers)로 된 양일 수 있다. 예를 들어, 2 개 이하의 치환은 0,1 또는 2 개의 치환을 지칭할 수 있다.

[0380] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료(treatment)" 또는 "치료하는 것(treating)"은 특정 질환 또는 병태를 줄이거나, 감소시키거나, 발병 위험을 감소시키거나, 이의 부작용을 감소시키는 것을 지칭한다. 줄이거나, 감소시키거나, 위험을 감소시키거나, 부작용을 감소시키는 것은 치료를 받지 않은 대상 (예: 대조군), 베이스라인, 또는 알려진 조절 수준 또는 측정치에 대해 상대적인 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 pH 6.0에서 인간 또는 시노몰구스 원숭이 FcRn에 대한 항체 N022~N024, N026 및 N027의 IgG 경쟁적 결합을 나타내는 두 그래프 및 표를 도시한다.

도 2는 유전자 전이된 마우스에서 IgG 이화작용에 대한 항체 N023, N024, N026, 및 N027의 효과를 그래프를 도시한다.

도 3은 유전자 전이된 마우스에서 IgG 수준 및 표적 점유율(target occupancy)에 대한 항체 N027의 투여량 의존적 효과를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 4a~4c는 항체 N027의 상이한 투여량을 투여한 후, 시노몰구스 원숭이에서 IgG 이화작용의 선택적 유도 및 표적 점유율을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 5는 유전자 전이된 마우스에서 N027의 생체분포를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 6은 유전자 전이된 마우스에서의 마우스 콜라겐 항체-유도된 관절염 모델에서 N027의 효능을 나타내는 실험 타임라인(timeline) 및 그래프를 도시한다.

도 7은 유전자 전이된 마우스에서의 마우스 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP) 모델에서 N027의 효능을 나타내는 실험 타임라인 및 2 개의 그래프를 도시한다.

도 8a~8c는 대동맥 내피 세포, 정맥 내피 세포, 및 태반 영양 아층(placental trophoblast) N027로 달성된 투여량 의존적 FcRn 점유율을 각각 나타내는 그래프를 도시한다.

도 9a~9c는 N027에 의한 100% FcRn 점유로 인해 대동맥 내피 세포, 정맥 내피 세포, 및 태반 영양 아층 각각에서 세포내 IgG 축적이 증가되는 것을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 10은 N027에 의한 100% FcRn 점유를 달성하는 데 걸리는 시간의 양을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 11a 및 11b는 N027이 인간 내피 세포 및 융모 영양 아층 세포(villous trophoblast cells) FcRn 전환율(turnover rates)을 변경시키지 않음을 각각 나타내는 그래프를 도시한다.

도 12a 및 12b는 인간 내피 세포 및 융모 영양 아층 세포에서 엔도솜(endosomes)에 국소화된 FcRn의 영상을 도시한다.

도 13a 및 13b는 인간 내피 세포 및 인간 태반 영양 아층에서 IgG 트래피킹(trafficking)의 동역학에 대한 N027 치료의 효과를 각각 나타내는 그래프를 도시한다.

도 13c 및 13d는 N027이 세포내 IgG 및 IgG와 리소좀(리소좀 마커: 램프-1 및 텍스트란)의 공동-국소화를 증가시키는 것을 나타내는 영상을 도시한다.

도 14는 FcRn 상의 N027 Fab 결합 부위와 Fc 및 일부만 결합 부위의 비교 영상을 도시한다. Fab 및 Fc 결합 부

위는 서로 겹치지만 일부만 결합 부위와는 구별된다.

도 15는 N027 Fab 표면 상의 에피토프의 이미지(좌) 및 FcRn 표면 상의 파라토프의 이미지(우)를 도시한다.

도 16은 서열에 맵핑한 N027 Fab:FcRn 에피토프 및 파라토프를 도시한다.

도 17은 4 시간 동안의 관류를 통한 안티피린(antipyrine)의 경태반 전달을 나타내는 그래프이다 (n = 14). 데이터는 t=0에서 100 μ g/ml의 안티피린을 모체에 투여한 후 태아(정사각형) 및 모체(원) 내에서 순환하는 안티피린의 농도를 평균 ± 표준 편차(SD)로서 나타낸다.

도 18은 4 시간 동안의 관류를 통한 N027의 경태반 전달을 나타내는 그래프이다. 데이터는 t=0에서 표시된 농도의 N027을 모체에 투여한 후 태아 및 모체 내에서 순환하는 N027의 농도를 평균 ± 표준 편차(SD)로서 나타낸다.

도 19는 임신 기간 동안 N027로 치료한 후 모체의 IgG 농도를 나타내는 그래프이다.

도 20은 임신 기간 동안 N027로 모체를 치료한 후 태아의 IgG 수준을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0382]

본 개시는 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 높은 친화도로 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다. 본 개시는 항-FcRn 항체, 항-FcRn 항체를 제조하기 위한 방법 및 조성물, 및 FcRn 활성을 차단하고, 면역 복합체-기반의 면역 반응 활성화를 감소시키고, 면역학적 질환을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 또한, 항-FcRn 항체는 임신한 대상의 태반에 걸친 병원성 항체의 운반을 감소시키고, 임신한 대상에서 병원성 항체 이화작용을 증가시키고, 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0383]

I. 항-FcRn 항체

[0384]

일반적으로, 본 개시는 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다. 항-FcRn 항체는 인간 FcRn에 결합할 수 있고, IgG (예: IgG 자기 항체 또는 병원성 항체)가 FcRn에 결합하는 것을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 단클론 항체이다. 다른 구현예에서, 항체는 다클론 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG1이다. 일부 구현예에서, 항체는 λ 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 시알산화된 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 키메라 항체(chimeric antibody), 친화도 성숙 항체(affinity matured antibody), 인간화 항체, 및 인간 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 항체는 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 또는 scFv와 같은 항체 단편이다.

[0385]

일부 구현예에서, 항체는 키메라 항체이다. 예를 들어, 항체는 이종 비인간, 인간, 또는 인간화 서열(예: 프레임워크 및/또는 불변 도메인 서열)에 이식된 비인간 공여자 유래의 항원 결합 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, 비인간 공여자는 마우스이다. 또 다른 구현예에서, 항원 결합 서열은 합성, 예를 들어, 돌연변이 유발(예: 과지 디스플레이 스크리닝 등)에 의해 수득된다. 추가 구현예에서, 키메라 항체는 비인간(예: 마우스) 가변 영역 및 인간 불변 영역을 갖는다. 일부 구현예에서, 마우스 경쇄 가변 영역은 인간 κ 경쇄에 융합된다. 또 다른 구현예에서, 마우스 중쇄 가변 영역은 인간 IgG1 불변 영역에 융합된다.

[0386]

일부 구현예에서, 항체의 CDR 서열을 기술하는 경우, 항체는 6 개의 CDR 서열로 이루어진 세트를 포함하는 것으로 정의된다. CDR 서열의 세트를 포함한다는 것은 이들 CDR 서열로 이루어지거나, 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지는 항체를 기술한다.

[0387]

일 양태에서, 본 개시는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, CDR L1은 서열 SDVGSYNL(서열 번호 47) 또는 VG_YNL(서열 번호 34)를 포함하고 ("_"는 임의의 아미노산일 수 있음), CDR L2는 서열 GDSE (서열 번호 35)를 포함하고, CDR L3은 서열 YAGSGIY (서열 번호 36)를 포함하고, CDR H1은 서열 TYA(서열 번호 37)를 포함하고, CDR H2는 서열 SIGASGSQTR (서열 번호 38) 또는 SI_AS_SQ_R (서열 번호 39)를 포함하고 ("_"는 임의의 아미노산일 수 있음), CDR H3은 서열 LAI (서열 번호 40)를 포함하며, 선택적으로, (a) CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열에 비해 하나의 결실을 가지거나 3 개 이상의 아미노산 치환을 가지거나, (b) CDR L2는 GDSERPS (서열 번호 2)의 서열에 비해 하나의 결실을 가지거나 2 개 이상의 아미노산 치환을 가지거나, (c) CDR L3은 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열에 비해 하나의 결실을 가지거나 2 개 이상의 아미노산 치환을 가지거나, (d) CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 및 NYAMG (서열 번호 6)의 서열 각각에 비해 하나의 결실을 가지거나 2 개 이상의

아미노산 치환을 가지거나, (e) CDR H2는 SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGASGAQTRYADS (서열 번호 9), 및 SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10)의 서열 각각에 비해 하나의 결실을 가지거나 3 개 이상의 아미노산 치환을 가지거나, (f) CDR H3은 LAIGDSY (서열 번호 11)에 비해 하나의 결실을 가지거나 2 개 이상의 아미노산 치환을 가지는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 Kabat 위치 66~68에서 아미노산 서열 KSG를 포함한다.

[0388] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 야생형 FcRn의 아미노산 K103, A104, L105, G106, G107, K108, G109, P110, Y111, L135, N136, E138, G152, D153, W154, P155, E156, L158, A159, Q162에 각각 상응하는, 서열 번호 30의 K80, A81, L82, G83, G84, K85, G86, P87, Y88, L112, N113, E115, G129, D130, W131, P132, E133, L135, A136, 및 Q139로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개의 아미노산을 포함하는 FcRn 상의 에피토프에 결합하는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, FcRn 상의 에피토프는 야생형 FcRn의 아미노산 E138에 상응하는 E115를 포함하지 않는다.

[0389] 또 다른 양태에서, 본 개시는 I21, Q22, P52, 및 V105로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 β 2-마이크로글로불린 상의 에피토프에 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다.

[0390] 또 다른 양태에서, 본 개시는 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는, (a) KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산; 및 (b) FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합하고, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.

[0391] 본 개시는 또한 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합하고, 서열 번호 25의 아미노산 잔기 5, 12, 또는 13 중 적어도 하나에 결합하며, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.

[0392] 본 개시는 또한 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합하고, 서열 GEEFMNFDLKQGT (서열 번호 27) 또는 EEFMNFDL (서열 번호 28)로 이루어지는 펩티드에는 결합하지 않으며, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.

[0393] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-FcRn 항체는 WGGDWPEAL (서열 번호 29)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 5에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 12에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 13에 결합한다.

[0394] 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합한다. 항-FcRn 항체는 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산에 결합할 수도 있다.

[0395] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 상기 항체는 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 결합하고, IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것을 억제하는 것을 특징으로 한다.

[0396] 본 양태의 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산에 추가로 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 2 개의 아미노산에 추가로 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 서열 번호 25의 아미노산 잔기 5, 12, 또는 13 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 5에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 12에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체는 서열 번호 25의 적어도 아미노산 잔기 13에 결합한다.

[0397] 또 다른 양태에서, 본 개시는 인간 FcRn에 결합할 수 있는 단리된 항체를 특징으로 한다. 단리된 항체는: (1) CDR L1, CDR L2, 및 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 (2) CDR H1, CDR H2, 및 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 함유하되, CDR L1은 TGTGSDVGSYNLVS (서열 번호 1)의 서열에 대해 적어도 92%의 동일성을 갖는 서열을 가지고, CDR L2는 GDSERPS (서열 번호 2)의 서열에 대해 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 가지고, CDR L3은 SSYAGSGIYV (서열 번호 3)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고, CDR H1은 TYAMG (서열 번호 4), DYAMG (서열 번호 5), 또는 NYAMG (서열 번호 6)의 서열에 대해 적어도 80%의 동일성을 갖는 서열을 가지고, CDR H2는 SIGSSGAQTRYADS (서열 번호 7), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 8), SIGASGAQTRYADS (서열

번호 9), SIGASGGQTRYADS (서열 번호 10), TIGSSGAQTRYADS (서열 번호 41), SIGASGSQTRYADS (서열 번호 42), TIGASGAQTRYADS (서열 번호 43), 또는 TIGASGGQTRYADS (서열 번호 46)의 서열에 대해 적어도 92%의 동일성을 갖는 서열을 포함하며, CDR H3은 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열에 대해 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 200, 150, 100, 50, 또는 40 pM미만의 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는, N022, N023, N024, N026, 또는 N027의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 가지고 비교 대상 항체와 동일한 Fc 영역을 추가로 가지는 항체의 그것보다 적거나 동일한(예를 들어, 더 적은) K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.

[0398] 일부 구현예에서, 단리된 항체는 $X_1GTGSDVGSYNX_2VS$ (서열 번호 12)의 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이를 갖는 CDR L1, GDX_3X_4RPS (서열 번호 13)의 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이를 갖는 CDR L2, $X_5SYX_6GSGIYV$ (서열 번호 14)의 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이를 갖는 CDR L3, Z_1YAMG (서열 번호 15)의 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이를 갖는 CDR H1, $Z_7IGZ_2SGZ_3QTZ_4YADS$ (서열 번호 16)의 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이를 갖는 CDR H2, 및 LAZ_5Z_6DSY (서열 번호 17)의 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이를 갖는 CDR H3을 가지며 (여기서, X_1 은 극성 또는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 T, A, S, 또는 I)이고, X_2 는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 L 또는 I)이고, X_3 은 극성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 S, N, 또는 T)이고, X_4 는 극성 또는 산성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 Q, E, 또는 N)이고, X_5 는 극성 또는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 C, S, I, 또는 Y)이고, X_6 은 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 A 또는 V)이고, Z_1 은 극성 또는 산성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 E, T, D, 또는 N)이고, Z_2 는 극성 또는 소수성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 S 또는 A)이고, Z_3 은 G, S, 또는 A이고, Z_4 는 염기성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 K 또는 R)이고, Z_5 는 소수성 또는 염기성 아미노산(예를 들어, 바람직하게는 I, L, 또는 H)이고, Z_6 은 G, S, D, Q, 또는 H이며, Z_7 은 S 또는 T임), 200, 150, 100, 50 또는 40 pM의 K_D 로 인간 FcRn에 결합한다.

[0399] 다른 구현예에서, 단리된 항체는 $TGTGSDVGSYNLVS$ (서열 번호 1)의 서열을 갖는 CDR L1, $GDSERPS$ (서열 번호 2)의 서열을 갖는 CDR L2, $SSYAGSGIYV$ (서열 번호 3)의 서열을 갖는 CDR L3, Z_1YAMG (서열 번호 15)의 서열을 갖는 CDR H1, $Z_7IGZ_2SGZ_3QTRYADS$ (서열 번호 18)의 서열을 갖는 CDR H2,

[0400] 및 LAIGDSY (서열 번호 11)의 서열을 갖는 CDR H3을 가진다 (여기서, Z_1 은 T, D, 또는 N이고, Z_2 는 S 또는 A이고, Z_3 은 G, S 또는 A이며, Z_7 은 S 또는 T임).

[0401] 표 1은 일부 예시적인 항-FcRn 항체의 경쇄 및 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열을 보여준다.

[표 1]

항-FcRn 항체	CDR L1	CDR L2	CDR L3	CDR H1	CDR H2	CDR H3
N022	TGTGSDVGSYNLV S(서열 번호 1)	GDSERPS (서열번호 2)	SSYAGSGIYV (서열번호 3)	TYAMG (서열번호 4)	SIGSSGAQTRYADS (서열번호 7)	LAIGDSY (서열번호 11)
N023	TGTGSDVGSYNLV S(서열번호 1)	GDSERPS (서열번호 2)	SSYAGSGIYV (서열번호 3)	DYAMG (서열번호 5)	SIGASGSQTRYADS (서열번호 8)	LAIGDSY (서열번호 11)
N024	TGTGSDVGSYNLV S(서열번호 1)	GDSERPS (서열번호 2)	SSYAGSGIYV (서열번호 3)	NYAMG (서열번호 6)	SIGASGAQTRYADS (서열번호 9)	LAIGDSY (서열번호 11)
N026	TGTGSDVGSYNLV S(서열번호 1)	GDSERPS (서열번호 2)	SSYAGSGIYV (서열번호 3)	TYAMG (서열번호 4)	SIGASGGQTRYADS (서열번호 10)	LAIGDSY (서열번호 11)
N027	TGTGSDVGSYNLV S(서열번호 1)	GDSERPS (서열번호 2)	SSYAGSGIYV (서열번호 3)	TYAMG (서열번호 4)	SIGASGSQTRYADS (서열번호 8)	LAIGDSY (서열번호 11)

[0402]

[0403] 표 2는 이들 예시적인 항-FcRn 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 서열 번호를 보여준다.

[표 2]

항-FcRn 항체	경쇄 가변 영역	중쇄 가변 영역
N022	서열 번호 19	서열 번호 20
N023		서열 번호 21
N024		서열 번호 22
N026		서열 번호 23
N027		서열 번호 24

[0404]

[0405] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 경쇄 가변 영역은

[0406] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLOUDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0407]

일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0408] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYASTYRVVSLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPVYTLPPSDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0409]

일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

[0410] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYASTYRVVSLT

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호21)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0411] 일부 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0413] 다른 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0415] 여전히 다른 구현예에서, 단리된 항체의 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.

[0417] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVLCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGSSGAQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0420] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG
TGTKTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVLCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSHKSYSQCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSYAMGWVRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호21)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0423] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

- [0424] QSALTQPAVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은
- [0425] EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0426] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은
- [0427] QSALTQPAVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은
- [0428] EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0429] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은
- [0430] QSALTQPAVGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIFYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYAGSGIYVFG TGTKTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKSCHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지고; 중쇄 가변 영역은
- [0431] EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPVALQSSGLYLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열에 대해 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0432] 또한, 본원에 기술된 항-FcRn 항체 중 어느 하나에서, 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 가진다. 본원에 기술된 항-FcRn 항체 중 어느 하나에서, 경쇄 가변 영역은 서열 번호 19의 서열에 대해 적어도 95%, 97%, 99%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 가진다.
- [0433] 항체는 CDR 밖에서 (즉, 프레임워크 영역(FR)에서) 아미노산 치환, 추가, 및/또는 결실을 추가로 함유한다. 아미노산 치환, 추가, 및/또는 결실은 하나 이상의 (예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 개 이상의) 아미노산의 치환, 추가, 및/또는 결실일 수 있다. 아미노산 치환, 추가, 및/또는 결실은 8 개 이하, 7 개 이하, 6 개 이하, 5 개 이하, 4 개 이하, 3 개 이하, 2 개 이하의 단일 아미노산의 치환, 추가, 및/또는 결실일 수 있다. 일부 구현 예에서, 항체는 다음의 아미노산 치환 중 임의의 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다: 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 비해 A23V, S30R, L80V, A84T, E85D, A93V; 및 서열 번호 19에 비해 Q38H, V58I, 및 G99D.
- [0434] 일부 구현 예에서, 항체는 항체의 불변 영역(예: Fc 영역)에서 아미노산 치환, 추가, 및/또는 결실을 가질 수 있는데, 이는 예를 들어 작동자 기능의 감소 (예: 보체 의존적 세포 붕괴(complement-dependent cytolysis; CDC), 항체 의존적 세포-매개 세포 붕괴(antibody-dependent cell-mediated cytolysis; ADCC), 및/또는 항체 의존적 세포-매개 식작용(antibody-dependent cell-mediated phagocytosis; ADCP)의 감소), 및/또는 B-세포 살해의 감소로 이어진다. 불변 영역은 항체를 이의 표적에 결합시키는 데 직접 연관되어 있지는 않지만, 항체가 항체 의존적 세포 독성에 참여하는 것과 같은 다양한 작동자 기능을 나타낸다. 일부 구현 예에서, 항체는 자연 살해 (natural killer; NK) 세포 상의 인간 Fc 수용체 및/또는 인간 보체 인자 C1q에 대한 결합 감소(결합

부재)를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 항체는 인간 Fc γ RI, Fc γ RIIA, 및/또는 Fc γ RIIIA에 대한 결합 감소(결합 부재)를 특징으로 한다. CDC, ADCC, ADCP, 및/또는 B-세포 살해와 같은 항체 의존적 작동자 기능을 변경하거나 감소시키기 위해서, 항체는 IgG 클래스를 가지거나 하나 이상의 아미노산 치환 E233, L234, G236, D265, D270, N297, E318, K320, K322, A327, A330, P331, 및/또는 P329을 함유한다 (넘버링은 Kabat의 EU 인덱스에 따름 (서열 of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). 일부 구현예에서, 항체는 돌연변이 L234A/L235A 또는 D265A/N297A를 함유한다. 바람직하게는, 항-FcRn 항체가 서열 번호 20~24 중 임의의 하나의 서열에 비해 아미노산 치환 N297A를 함유함으로써, 항체는 무당화(aglycosylated) 형태로 변화된다. 작용자가 없는 생성된 항체는 보체 또는 Fc 수용체에 대해 거의 결합하지 않는 것으로 나타나는데 (보체 C1q 결합), 이는 낮은 CDC 전위(potential)을 나타낸다.

[0435] 다른 구현예에서, 항체는 항체의 안정성을 향상시키는 특정 아미노산 변화를 갖는 것들을 포함할 수 있다.

[0436] 또한, 다른 구현예에서, 잠재적 면역원성(immunogenicity)을 최소화하기 위해, 일부 항체(예: N024, N026, 및 N027)는 (서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 비해) 아미노산 D355 및 L357을 각각 글루타민산 및 메티오닌으로 치환함으로써 G1m17.1에서 G1m17로의 알로타입 변화를 겪을 수 있다.

[0437] 다른 구현예에서, 항체(예: N022~N024, N026 및 N027)는 C-말단 리신을 함유하지 않는다 (예를 들어, 서열 번호 20~24 중 어느 하나의 서열에 비해 잔기 446에서 C-말단 리신을 함유하지 않음).

[0438] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

[0439] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVTQLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKS HKSYSQCVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

[0440] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGSSAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 20)의 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0441] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

[0442] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVTQLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKS HKSYSQCVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

[0443] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSDYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 21)의 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0444] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

[0445] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG TGKTVTQLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYSLTPEQWKS HKSYSQCVTHEGS TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

[0446] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSNYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGAQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 22)의 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0447] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

[0448] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSGIYVFG

TGTVLQGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSFKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

[0449] EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGGQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVN
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 23)의 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0450] 본 개시는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 함유하는 단리된 항체에 관한 것으로서, 경쇄 가변 영역은

[0451] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIGD SERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC
TGYAGSGIYVFG
TGTVLQGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSFKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (서열 번호 19)의 서열을 가지며; 중쇄 가변 영역은

[0452] EVQLLESGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSTYAMGWRQAPGKLEWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAIG
DSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVN
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 24)의 서열을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0453] 여전히 다른 구현예에서, 항체는 시알산화된 항체이다.

[0454] 본원에서 기술된 항-FcRn 항체 중 임의의 항체에 있어서, 일부 구현예에서, 항체는 200, 150, 100, 50, 또는 40 pM의 K_d로 마우스 또는 랫트 FcRn에 결합한다.

[0455] 본원에서 기술된 항-FcRn 항체 중 임의의 항체에 있어서, 일부 구현예에서, 항체는 1~100, 5~150, 5~100, 5~75, 5~50, 10~50, 또는 10~40 pM의 친화도로 인간 FcRn에 결합한다.

[0456] 항-FcRn 항체는 면역 글로불린 항체 아이소타입(isotype) IgG, IgE, IgM, IgA, 또는 IgD일 수 있다. 바람직하게는, 항-FcRn 항체는 면역 글로불린 항체 아이소타입 IgG이다. 항-FcRn 항체는 임의의 면역 글로불린 아이소타입 하위 클래스일 수도 있다. 예를 들어, 항-FcRn 항체는 IgG 하위 클래스인 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4일 수 있다. 바람직하게는, 항-FcRn 항체는 하위 클래스 IgG1이다. 특히, 항-FcRn 항체는 IgG G1m17 또는 G1m17.1 알로타입 중쇄를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체의 경쇄는 κ 경쇄, λ 경쇄, 또는 κ-λ 키메라 경쇄일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 항-FcRn 항체는 전장 λ 경쇄를 함유한다.

[0457] 일부 구현예에서, 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)는 단클론 항체이다. 항체는 다클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 또는 완전한 인간 항체일 수도 있다. 일부 구현예에서, 항체는 친화도 성숙 항체일 수 있다. 다른 구현예에서, 항체는 항체 단편일 수 있다.

[0458] 이론에 얹매이지 않고도, 항-FcRn 항체는 IgG가 인간 FcRn에 결합하는 것과 경쟁하며, 이를 억제하는 것으로 여겨진다. 항체의 수소-중수소 교환에 의한 에피토프 맵핑은, 항체가 Fc-FcRn 상호 작용 계면내에 및/또는 이에 인접하게 위치된 FcRn 상의 에피토프에 결합한다는 것을 나타내며, 이는 항체가 FcRn에 대한 IgG 결합을 방향 억제에 의해 차단한다는 것을 시시한다. 또한, 에피토프-맵핑된 결합 부위는 FcRn의 일부만 결합 부위로부터 이격된다.

[0459] 일부 구현예에서, 혈청 일부만 결합은 억제되지 않는다. 일부 경우에, 혈청 일부만 수준은 항-FcRn 항체의 투여 후에 감소되지 않는다.

II. 시알산화된 항-FcRn 항체

[0461] 일부 구현예에서, 항-FcRn 항체의 Fc 영역 중 글리코실화 부위는 몰 기준으로 적어도 25%, 50%, 또는 75% 이상 시알산화된다. 항체는 기질(substrate)을 순서대로 시알산화시키는 시알산 전이효소(ST6 Gal-I)를 사용해 시알산화될 수 있다. 구체적으로, 특정 조건 하에서, ST6 시알산 전이효소는, 항-FcRn 항체의 Fc 영역 상의 글리칸의 α1,3 아암에 시알산의 첨가하고, 이어서 α1,6 아암에 시알산을 두 번째로 첨가하고, 이어서 α1,3 아암으로부터 시알산을 제거하는 것을 촉매한다.

[0462] 단리된 항-FcRn 항체는 제조 숙주 세포(예: ST6 시알산 전이효소와 함께 형질 감염된 - 또는 ST6 시알산 전이효소를 과발현하는 - 포유류 세포와 같은, 포유류 세포)를 생산하는 동안 시알산화될 수 있다. 다른 구현예에서,

단리된 항-FcRn 항체는 제조 숙주 세포로부터 정제된 후, 예를 들어, 효소에 의하거나 화학적 친화(conjugation)을 통해 체외에서 시알산화될 수 있다. 시알산화된 항-FcRn 항체의 생산 방법은 PCT 공개 제 WO2014/179601호에 기술되어 있다.

[0463] III. FcRn 억제

인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)는 IgG- 및 혈청 알부민-결합 단백질, 및 세포내-IgG 트래피킹 단백질로서 기능하는 1형 막관통 단백질이다. FcRn은 내피 세포, 내강 상피 세포, 간세포, 족세포, 과립구, 단핵구, 대식 세포, 수지상 세포, 및 NK 세포에서 발현되지만 B 또는 T 세포 상에서는 발현되지 않는다. FcRn은 구성적으로 내재화된 IgG에 결합하고 이를 세포 표면에 다시 트래피킹함으로써 IgG의 반감기를 유지한다. FcRn에 의한 Fc 및 혈청 알부민 모두의 결합이 pH 6.0에서 초기 엔도솜에서 발생한 뒤, FcRn은 소낭(vesicles)으로 분류되는데, 이는 FcRn이 pH 7.4에서 IgG 및/또는 알부민을 신속하게 방출하는 세포 표면으로 FcRn-결합 IgG 및/또는 알부민을 다시 트래피킹한다. 이러한 트래피킹 사이클은 IgG 및 알부민 모두를 혈액 순환에 재활용하고 분해를 위해 리소좀에 대한 트래피킹을 방지함으로써 IgG 및 알부민의 반감기를 유지한다. FcRn은 또한 상피 세포에 내재화된 IgG Fc를 캡처하고 이들을 대향하는 정단막(apical membrane) 또는 기저 외막(basolateral membrane)까지 양방향으로 운반한다. 이러한 기능은 IgG가 위장관(gastrointestinal tract)과 같은 기관의 내강까지 트래피킹할 수 있게 하거나, 내강으로부터 기질층의 맥관 구조(vasculature) 또는 림프성 조직까지 IgG 또는 IgG-항원 복합체의 운반을 가능하게 한다.

IgG 항상성에 대한 FcRn의 기여를 연구하기 위해, FcRn의 경쇄 및 중쇄 부분을 녹아웃(knock out)시켜 이를 단백질이 발현되지 않도록 마우스를 조작하였다 (Junghans 등, *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5512, 1996). 이들 마우스에서, 혈청 반감기 및 IgG의 농도는 극적으로 감소되었는데, 이는 IgG 항상성이 FcRn-의존적 메커니즘이라는 것을 시사한다. 위에 논의된 한 가지와 같은 설치류 모델에서의 연구는 FcRn 기능의 차단이 병원성 자기 항체의 이화작용을 포함하여 IgG 이화작용을 증가시킬 수 있고, 이를 통해 질환(예: 가자 면역 질환) 발병을 억제할 수 있음을 시사한다. FcRn은 항원 분해 및 MHC 로딩 구획에 대한 면역 복합체의 트래피킹을 통해 항원 제시에도 기여할 수 있다.

태아에 대한 모체 IgG 항체의 태반 전달은 신생아의 체액 반응이 비효율적일 때 신생아에게 보호을 제공하는 중요한 FcRn-의존성 메커니즘이다. 태아기 동안, 태반의 합포체 영양 세포층 내에 있는 FcRn은 태아에 대한 모체 IgG 항체의 운반을 담당한다. 병원성 모체 항체(예: 병원성 모체 IgG 항체)는 FcRn에 결합함으로써 태반을 가로질러 태아 및 신생아에서 동종 면역 장애 및/또는 자가 면역 장애를 유발할 수도 있다. 일부 구현예에서, 임신한 대상에서의 병원성 항체는 임신한 대상의 태아에서 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 야기한다. 본원에 기술된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)는 모체 병원성 항체(예: 모체 병원성 IgG 항체)와 경쟁하고 FcRn에 대한 이의 결합을 억제함으로써, 이를 병원성 항체의 이화작용을 증가시키고 반감기를 감소시킬 수 있다.

본 개시는 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항-FcRn 항체를 제공한다. 항-FcRn 항체는 다른 항-FcRn 항체(예: IgG, IgG 자기 항체)와 경쟁하고 이들이 FcRn에 결합하는 것을 억제함으로써, 다른 항-FcRn 항체(예: IgG, IgG 자기 항체)의 이화작용을 증가시키고 반감기를 감소시킬 수 있다. 항-FcRn 항체는 대상에서 면역 복합체-기반 면역 반응(예: 자가 면역 질환 중 자기 항체에 의해 야기된 면역 반응)의 활성화를 치료하거나 감소시키는 방법에 사용될 수 있다. 면역 반응의 감소시키는 것은 치료를 받지 않는 대상(예: 대조 대상)에 대한 면역 반응을 감소시키는 것으로서 기술될 수 있다. 항-FcRn 항체는 또한, 임신한 대상의 태반을 가로 지르는 병원성 항체 운반(예: 병원성 모체 IgG 항체 운반)을 감소시키고, 임신한 대상에서 병원성 항체 이화작용을 증가시키고, 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 임신한 대상에게 투여함으로써 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 임신한 대상의 태반을 가로 지르는 병원성 항체 운반을 감소시키는 것은 치료를 받지 않는 대상(예: 대조 대상)에 대한 병원성 항체의 운반을 감소시키는 것으로서 기술될 수 있다.

[0468] IV. 벡터, 숙주 세포, 및 항체 생산

항-FcRn 항체는 숙주 세포로부터 생산될 수 있다. 숙주 세포는 본원에 기재된 폴리펩타이드 및 작제물을 그들의 상용하는 핵산으로부터 발현하는 데 필요한 필수 세포 성분(예: 세포 소기관)을 포함하는 비히클을 지칭한다. 핵산은 당업계에 공지된 종래 기술(예: 형질전환, 형질감염, 전기 천공법, 인산칼슘 침전, 직접 미세현미주입, 전염 등)로 숙주 세포에 도입될 수 있는 핵산 벡터에 포함될 수 있다. 핵산 벡터의 선택은 사용될 숙주 세포에 따라 부분적으로 달라진다. 일반적으로, 바람직한 숙주 세포은 원핵생물(예: 박테리아) 또는 진핵생물(예: 포유류) 기원의 것이다.

[0470] 핵산 벡터 작제물 및 숙주 세포

항-FcRn 항체의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 방법은 올리고뉴클레오티드-매개 (또는 부위-지향적) 돌연변이 유발 및 PCR 돌연변이 유발을 포함하되 이들로 한정되지 않는다. 항-FcRn을 암호화하는 핵산 분자는 표준 기술(예: 유전자 합성)을 사용해 수득할 수 있다. 대안적으로, 야생형 항-FcRn 항체를 암호화하는 핵산 분자는 당업계의 표준 기술(예: QuikChange™ mutagenesis)을 사용해 특정 아미노산 치환을 함유하도록 돌연변이될 수 있다. 핵산 분자는 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기술을 사용해 합성될 수 있다.

항-FcRn 항체를 암호화하는 핵산 서열은 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포에서 핵산 분자를 복제하고 발현할 수 있는 벡터 내에 삽입될 수 있다. 많은 벡터가 당업계에서 이용 가능하고, 사용될 수 있다. 각각의 벡터는 특정 숙주 세포와의 호환성을 위해 조절되고 최적화될 수 있는 다양한 성분을 함유할 수 있다. 예를 들어, 벡터 성분에는 복제 기원, 선별 마커 유전자, 프로모터, 리보솜 결합 부위, 신호 서열, 관심 단백질을 암호화하는 핵산 서열, 및 전사 종결 서열이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다.

일부 구현예에서, 포유류 세포가 숙주 세포로서 사용된다. 예시적인 포유류 세포 유형에는 인간 배아 신장(HEK) (예: HEK293, HEK 293F), 차이니즈 햄스터 난소(CHO), 헬라(HeLa), COS, PC3, 베로(Vero), MC3T3, NS0, Sp2/0, VERY, BHK, MDCK, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20, T47D, NS0 (임의의 면역 글로불린 사슬을 내인성으로 생산하지 않는 짖과 골수종 세포주), CRL7030, 및 Hs78Bst 세포가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 다른 구현예에서, 대장균(*E. coli*) 세포가 숙주 세포로서 사용된다. 예시적인 대장균(*E. coli*) 균주에는 *E. coli* 294 (ATCC® 31,446), *E. coli* λ 1776 (ATCC® 31,537), *E. coli* BL21 (DE3) (ATCC® BAA-1025), 및 *E. coli* RV308 (ATCC® 31,608)이 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 상이한 숙주 세포는 단백질 산물의 번역후 처리 및 변형을 위한 특징적 및 특이적 메커니즘을 갖는다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현된 항-FcRn 항체의 올바른 변형 및 처리를 보장하도록 선택될 수 있다. 전술한 발현 벡터는 당업계의 종래 기술(예: 형질변환, 형질감염, 전기 천공법, 인산칼슘 침전, 및 직접 미세주입)을 사용해 적절한 숙주 세포 내에 도입될 수 있다. 일단 벡터가 단백질 생산을 위해 숙주 세포 내에 도입되면, 숙주 세포는 프로모터를 유도하거나, 형질변환체를 선별하거나, 원하는 서열을 암호화하는 유전자를 증폭하도록 적절히 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양된다. 치료 단백질의 발현 방법은 당업계에 알려져 있다 (예를 들어, Paulina Balbas, Argelia Lorence (eds.) *Recombinant Gene Expression: Reviews and Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press; 2nd ed. 2004 (July 20, 2004) and Vladimir Voynov 및 Justin A. Caravella (eds.) *Therapeutic Proteins: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)* Humana Press; 2nd ed. 2012 (June 28, 2012) 참조).

[0474] 단백질 생산, 회수, 및 정제

항-FcRn 항체의 생산에 사용된 숙주 세포는 당업계에 알려져 있고 선별된 숙주 세포의 배양에 적절한 배지에서 성장될 수 있다. 포유류 숙주 세포에 적합한 예시적인 배지에는 Minimal Essential Medium (MEM), Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), Expi293™ Expression Medium, 소태아 혈청(fetal bovine serum; FBS) 보강 DMEM, 및 RPMI-1640이 포함된다. 박테리아 숙주 세포에 적합한 예시적인 배지에는 필수적인 보강물(예: 앰피실린과 같은 선별 시약)이 부가된 Luria broth (LB)가 포함된다. 숙주 세포는 적절한 온도(예: 약 20°C 내지 약 39°C, 25°C 내지 약 37°C, 바람직하게는 37°C) 및 CO₂ 수준(예: 5 내지 10%, 바람직하게는 8%)에서 배양된다. 배지의 pH는 주로 숙주 유기체에 따라 달라지며, 일반적으로 약 6.8 내지 7.4, 예를 들어 7.0이다. 유도 가능한 프로모터가 발현 벡터에 사용되는 경우, 단백질 발현은 프로모터의 활성화에 적합한 조건 하에서 유도된다.

단백질 회수에는, 일반적으로 삼투압 충격, 초음파 분해, 또는 세포 용해와 같은 수단에 의한 숙주 세포의 파괴가 일반적으로 포함된다. 일단 세포가 파괴되면, 세포 찌꺼기는 원심분리나 여과에 의해 제거될 수 있다. 단백질은 추가로 정제될 수 있다. 항-FcRn 항체는 단백질 A 친화도, 기타 크로마토그래피(예: 이온 교환, 친화도, 및 크기-배제 컬럼 크로마토그래피), 원심 분리, 용해도 차이, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 기타 표준 기술과 같은, 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 정제될 수 있다. (참조: *Process Scale Purification of Antibodies*, Uwe Gottschalk (ed.) John Wiley & Sons, Inc., 2009). 일부 경우에, 항-FcRn 항체는 정제를 용이하게 하기 위해 펩티드와 같은 마커 서열에 접합될 수 있다. 예시적인 마커 아미노산 서열은 마이크로몰 친화도로 니켈-작용화된 아가로스 친화 컬럼에 결합하는 헥사-히스티딘 펩티드(His-tag)이다. 정제에 유용한 기타 펩티드 태그는 인플루엔자 혈구응집소 단백질 유래 에피토프에 상응하는 혈구응집소(hemagglutinin) "HA" 태그를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0477] 대안적으로, 항-FcRn 항체는 항-FcRn 항체를 암호화하는 핵산 분자를 함유하는 백터(예: 레트로바이러스 백터, 아데노바이러스 백터, 폭스바이러스 백터(변형된 우두 바이러스 앙카라(Modified Vaccinia Ankara; MVA)와 같은 우두 바이러스 백터)), 아데노-관련 바이러스 백터, 및 알파바이러스 백터)를 투여함으로써, 가령 치료의 맥락에서, 대상(예: 인간)의 세포에 의해 생산될 수 있다. 일단 백터가 (예를 들어, 형질변환, 형질감염, 전기 천공법, 인산칼슘 침전, 직접 미세주입, 전염 등에 의해) 대상의 세포 내부에 있게 되면, 이는 항-FcRn 항체의 발현을 촉진할 것이고, 그러면 상기 항체는 세포로부터 분비된다. 원하는 결과가 질환이나 장애의 치료인 경우, 추가적인 조치는 필요치 않을 수 있다. 단백질을 수집하고자 하는 경우, 대상으로부터 혈액을 채취하고, 당업계에 알려진 방법에 의해 혈액으로부터 단백질을 정제할 수 있다.

V. 약제학적 조성물 및 제조

[0479] 본 개시는 본원에 기술된 하나 이상의 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 치료 단백질로서 하나 이상의 항체를 함유한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 항체를 함유하는 약제학적 조성물은 다른 제제(예: 치료용 생물 제제 및/또는 소분자) 또는 조성물과 조합하여 치료에 사용될 수 있다. 항체의 치료 유효량 외에도, 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형될 수 있는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 보조제를 함유할 수 있다.

[0480] 약제학적 조성물 중의 허용 가능한 담체 및 보조제는 사용된 투여량 및 농도에서 피투여자에 대해 비독성이다. 허용 가능한 담체 및 보조제에는 완충액, 항산화제, 보존제, 중합체, 아미노산, 및 탄수화물이 포함될 수 있다. 약제학적 조성물은 주사 가능한 제형의 형태로 비경구 투여될 수 있다. 주사용(즉, 정맥내 주사용) 약제학적 조성물은 살균 용액 또는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 액체를 비히클로서 사용해 제형될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 비히클에는 살균수, 생리 식염수, 및 세포 배양 배지(예: Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), α -Modified Eagles Medium (α -MEM), F-12 배지)가 포함되지만 이들로 한정되지 않는다. 제형 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예컨대, Banga (ed.) *Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing 및 Delivery Systems* (2nd ed.) Taylor & Francis Group, CRC Press (2006)를 참조한다.

[0481] 약제학적 조성물은 필요에 따라 단위 투약 형태로 형성될 수 있다. 약제학적 제제에 포함된 활성 성분(예: 하나 이상의 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024))의 양은 정해진 범위 내에서 적절한 투여량(예: 체중 1 kg 당 0.01~500 mg 범위의 투여량)이 제공되도록 하는 양이다.

VI. 경로, 투여량, 및 투여

[0483] 본원에 기술된 하나 이상의 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)를 치료 단백질로서 함유하는 약제학적 조성물은 정맥내 투여, 비경구 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 척수강내 투여, 또는 복강내 투여용으로 제형될 수 있다. 특히, 정맥내 투여가 바람직하다. 약제학적 조성물은 또한 경구 투여, 비강 투여, 분무 투여, 에어로졸 투여, 직장 투여, 또는 질 투여용으로 제형되거나, 경구, 비강, 분무, 에어로졸, 직장, 또는 질을 통해 투여될 수 있다. 주사 가능한 제형의 경우, 다양한 효과적인 약제학적 담체가 당업계에 알려져 있다.

[0484] 약제학적 조성물의 투여량은 투여 경로, 치료 대상 질환, 대상의 물리적 특성(예: 나이, 체중, 전반적인 건강)을 포함하는 요인에 따라 달라진다. 일반적으로, 단일 투여량 내에 함유된, 본원에 기술된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)의 양은 상당한 독성을 유발하지 않고 질환을 효과적으로 예방, 치료, 또는 치료하는 양일 수 있다. 약제학적 조성물은 0.01 내지 500 mg/kg (예: 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500 mg/kg) 범위, 보다 구체적인 구현예에서는 약 1 내지 약 100 mg/kg 범위, 및 보다 구체적인 구현예에서는 약 1 내지 50 mg/kg 범위의 항-FcRn 항체의 투여량을 포함할 수 있다. 투여량은 질환의 정도 및 대상의 상이한 파라미터와 같은 통상적인 요인에 따라 의사에 의해 조정될 수 있다.

[0485] 약제학적 조성물은 투약 제형과 양립 가능한 방식으로 및 증상을 개선하거나 치료하는 치료 유효량과 같은 양으로 투여된다. 약제학적 조성물은 다양한 투약 형태, 예컨대, 정맥내 투약 형태, 피내 투약 형태, 경구 투약 형태(예: 섭취 가능한 용액, 약물 방출 캡슐)로 투여된다. 일반적으로, 치료 단백질의 투약량은 1~100 mg/kg, 예컨대, 1~50 mg/kg으로 정해진다. 본원에 기술된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)를 함유하는 약제학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게, 예를 들어, 매일, 매주, 매월, 2년에 한 번, 매년 1회 이상(예: 1~10회 이상) 투여되거나, 의학적 필요에 따라 투여될 수 있다. 투약량은

단일 투약 방식 또는 다중 투약 방식으로 제공될 수 있다. 투여 사이의 타이밍은 환자의 의학적 상태가 개선됨에 따라 줄어들거나, 환자의 건강이 나빠짐에 따라 늘어날 수 있다.

VII. 치료 방법 및 정후

[0486] 항-FcRn 항체에 의한 인간 FcRn의 차단은 IgG 자기 항체에 의해 유도된 질환에서 가질 수 있는 치료 이점일 수 있다. 혈청 알부민, 작은 순환형 대사 산물, 또는 지질 단백질을 교란시키지 않으면서 전반적인 병원성 항체(예: IgG 항체) 이화작용을 유도하고 다수 종의 자기 항체를 제거하는 FcRn 차단의 능력은 자기 항체-유도자가 면역 질환 병상을 갖는 환자에게 자기 항체 제거 전략의 유용성 및 접근성을 확장하는 방법을 제공한다. 본 개시가 이론에 얹매이는 것은 아니지만, 항-FcRn 항체의 우세한 작용 메커니즘은 순환하는 병원성 자기 항체의 이화작용을 증가시키고, 영향을 받은 조직에서 자기 항체 및 면역 복합체 침착을 감소시키는 것일 수 있다.

[0487] 본원에 기술된 하나 이상의 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)를 함유하는 약제학적 조성물 및 방법은 대상에서 병원성 항체(예: IgG 및 IgG 자기 항체)의 이화작용 및 제거를 촉진하여 면역 반응을 감소시키고, 예를 들어, 면역 복합체-기반 면역 반응의 활성을 대상에서 차단하고, 대상에서 면역학적 형태 및 질환을 치료하는 데 유용하다. 특히, 약제학적 조성물 및 방법은 면역 복합체-기반의 급성 또는 만성 면역 반응을 감소시키거나 치료하는 데 유용하다. 급성 면역 반응은 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 홍반성 신염(lupus nephritis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 궤랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 항체-매개 거부반응(antibody-mediated rejection), 과국적 항인지질 항체 증후군(catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome), 면역 복합체-매개 혈관염(immune complex-mediated vasculitis), 사구체염(glomerulitis), 이온통로병증(channelopathy), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 자가 면역 난청(autoimmune hearing loss), 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), 자가 면역 용혈성 빈혈(AIHA), 면역 호중구 감소증(immune neutropenia), 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy), 및 혈청병(serum sickness)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병(medical condition)에 의해 활성화될 수 있다. 만성 면역 반응은 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 전신 루푸스, 급성 치료의 정후가 나타난 장애의 만성적 형태, 반응성 관절병증(reactive arthropathies), 원발성 쓸개관 간경화, 궤양성 대장염, 및 항중성구 세포질 항체(ANCA)-연관 혈관염으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병에 의해 활성화될 수 있다.

[0488] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 및 방법은 태아에서 빈혈의 위험을 감소시키거나 빈혈의 발병 위험을 감소시키는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 및 방법은 IUT (자궁내 수혈)에 대한 필요를 감소시키거나 이를 제거하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 및 방법은 출산 전 PP + IVIg, 출산 후 수혈, IVIg, 및/또는 광선 요법(phototherapy)에 대한 필요를 감소시키거나 이를 제거하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 및 방법은 자가 면역 질환에 의해 활성화된 면역 반응을 감소시키거나 치료하는 데 유용하다. 자가 면역 질환은 원형 탈모증(alopecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(discoide lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 감상선염(Hashimoto's thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합 조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증

(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0490] 특히, 약제학적 조성물 및 방법은 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 항인지질 증후군, 심상성 천포창/수포성 유사천포창, 항중성구 세포질 항체(ANCA)-관련 혈관염, 중증 근무력증, 또는 시신경 척수염(neuromyelitis optica)에 의해 활성화된 면역 반응의 감소 또는 치료에 유용하다.

[0491] 약제학적 조성물 및 방법은 임신한 대상의 태반을 가로 지르는 병원성 항체 운반(예: 병원성 모체 IgG 항체 운반)을 감소시키고, 임신한 대상에서 병원성 항체 이화작용을 증가시키고, 인간 FcRn에 결합하는 단리된 항체를 임신한 대상에게 투여함으로써 태아 또는 신생아에서 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 방법에 유용하다. 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)에 의한 FcRn 억제로부터 혜택을 볼 수 있는 질환 및 장애는 임신한 대상으로부터 태반을 가로 질러 태아 및/또는 신생아에 전달되는 모체 병원성 항체(예: 모체 병원성 IgG 항체)에 의해 유발되는 태아 및/또는 신생아에서의 질환 및 장애를 포함한다.

[0492] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)에 의한 FcRn 억제로부터 혜택을 볼 수 있는 질환 및 장애는 태아 및 신생아의 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애이다. 태아 및 신생아의 동종 면역 장애는 임신한 대상의 병원성 항체에 의해 유발되는 태아 및/또는 신생아에서의 장애이다. 임신한 대상의 병원성 항체는 태아의 항원(예: 태아가 태아의 부로부터 물려받은 항원)을 공격하여, 태아 또는 신생아가 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 갖도록 할 수 있다.

[0493] 본원에 기술된 방법에 의해 치료될 수 있는 예시적인 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애는 태아 및 신생아 동종 면역 혈소판 감소증(FNAIT), 태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN), 동종 면역 범-혈소판 감소증(pan-thrombocytopenia), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 태아 관절 만곡증(arthrogryposis), 신생아 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신생아 자가 면역 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 신생아 항인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 신생아 다발성 근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 신생아 루푸스, 신생아 피부 경화증(scleroderma), 베체트병(Behcet's disease), 신생아 그레이브스병, 신생아 가와시키병, 신생아 자가 면역 갑상선 질환, 및 신생아 제1형 당뇨병을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다.

[0494] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 단리된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)에 의한 FcRn 억제로부터 혜택을 볼 수 있는 질환 및 장애는, 항체가 숙주 세포 내로 바이러스의 침투를 용이하게 하여 세포에서 감염성을 증가시키거나 증진(예: 항체-매개 바이러스성 질환을 증진)시키는 바이러스성 질환이다. 일부 구현예에서, 항체는 바이러스성 표면 단백질에 결합할 수 있고, 항체/바이러스 복합체는 항체와 수용체 간의 상호 작용을 통해 세포 표면 상의 FcRn에 결합할 수 있다. 이어서, 항체/바이러스 복합체는 세포로 내재화될 수 있다. 예를 들어, 바이러스는 모체 IgG 항체와의 복합체 형성을 통해 태아의 세포 및/또는 조직 내로 침투할 수 있다. 모체 IgG 항체는 바이러스 표면 단백질에 결합할 수 있고, IgG/바이러스 복합체는 태반의 합포체 영양 세포에서 FcRn에 결합하며, 이어서 복합체가 태아 내에 전달된다.

[0495] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 항체-매개 바이러스성 질환의 증진을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 병원성 항체(예: 병원성 IgG 항체)에 의해 증진되는 바이러스성 질환은 알파 바이러스(alpha virus) 감염증, 플라비바이러스(Flavivirus) 감염증, 지카 바이러스(Zika virus) 감염증, 치쿤구니아 바이러스(Chikungunya virus) 감염증, 로스리버 바이러스(Ross River virus) 감염증, 중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus) 감염증, 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome), 조류 독감(avian influenza) 감염증, 인플루엔자 바이러스(influenza virus) 감염증, 인간 호흡기 세포융합 바이러스(human respiratory syncytial virus) 감염증, 에볼라 바이러스(Ebola virus) 감염증, 황열병 바이러스(yellow fever virus) 감염증, 뎅기열 바이러스(dengue virus) 감염증, 인간 면역결핍 증후군(human immunodeficiency virus) 감염증, 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염증, 한타바이러스(Hantavirus) 감염증, 게타 바이러스(Getah virus) 감염증, 신드비스 바이러스(Sindbis virus) 감염증, 부니암웨라 바이러스(Bunyamwera virus) 감염증, 웨스트나일 바이러스(West Nile virus) 감염증, B형 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus B) 감염증, 토끼두 바이러스(rabbitpox virus) 감염증, 젖산염 탈수소 효소-향상 바이러스(lactate dehydrogenase elevating virus) 감염증, 레오바이러스(reovirus) 감염증, 공수병 바이러스(rabies virus) 감염증, 구제역 바이러스(foot-and-mouth disease virus)

감염증, 돼지 생식기 호흡 증후군 바이러스(porcine reproductive and respiratory syndrome virus) 감염증, 원숭이 출혈열 바이러스(simian hemorrhagic fever virus) 감염증, 말 전염성 빈혈 바이러스(equine infectious anemia virus) 감염증, 유산양 관절염 바이러스(caprine arthritis virus) 감염증, 아프리카 돼지 열병 바이러스(African swine fever virus) 감염증, 렌티바이러스(lentivirus) 감염증, BK 파포바바이러스(papovavirus) 감염증, 머레이 밸리 뇌염 바이러스(Murray Valley encephalitis virus) 감염증, 엔테로바이러스(enterovirus) 감염증, 거대세포 바이러스(cytomegalovirus) 감염증, 폐렴 바이러스(pneumovirus) 감염증, 모빌리바이러스(morbillivirus) 감염증, 및 홍역 바이러스(measles virus) 감염증을 포함하지만 이들로 한정되지 않는다.

[0496] 항-FcRn 항체에 의한 인간 FcRn의 차단은 병원성 항체(예: 병원성 IgG 항체)에 의해 유도된 질환에서 가질 수 있는 치료 이점일 수 있다. 혈청 알부민, 작은 순환형 대사 산물, 또는 지질 단백질을 교란시키지 않으면서 전반적인 항체 이화작용을 유도하고 다수 종의 자기 항체를 제거하는 FcRn 차단의 능력은 병원성 항체-유도 자가 면역 질환 병상을 갖는 환자에게 병원성 항체 제거 전략의 유용성 및 접근성을 확장하는 방법을 제공한다. 이론에 얹매이는 것은 아니지만, 항-FcRn 항체의 우세한 작용 메커니즘은 순환하는 병원성 항체의 이화작용을 증가시키고, 영향을 받은 조직에서 병원성 항체 및 면역 복합체 침착을 감소시키는 것일 수 있다.

[0497] 본원에 기술된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)는 임신한 대상에서 면역 반응을 활성화시키는 질병을 갖거나, 이 질병을 가질 위험이 있는 임신한 대상에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 임신한 대상은 임신한 대상에서 면역 반응을 활성화시킨 질병을 과거에 가졌을 수 있다. 일부 구현예에서, 임신한 대상은 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가진 이전 태아 또는 신생아를 가진 병력이 있다. 일부 구현예에서, 면역 질환과 연관된 병원성 항체가 임신한 대상으로부터 수득된 생물학적 샘플(예: 혈액 또는 소변 샘플)에서 검출되는 경우, 본원에 기술된 항-FcRn 항체가 임신한 대상에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 임신한 대상의 생물학적 샘플에서 검출된 병원성 항체는 임신한 대상에서 태아의 항원(예: 태아가 태아의 부로부터 물려받은 항원)에 결합하는 것으로 알려져 있다.

[0498] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-FcRn 항체(예: N022~N024, N026, 및 N027, 바람직하게는 N027 및/또는 N024)는 임신을 계획 중인 대상으로서, 임신한 대상에서 면역 반응을 활성화시키는 질병이 있거나 이에 걸릴 위험이 있고/있거나, 임신한 대상에서 면역 반응을 활성화시킨 질병을 과거에 가졌던 대상에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상은 임신을 계획 중이고, 태아 및 신생아 동종 면역 및/또는 자가 면역 장애를 가진 이전 태아 또는 신생아를 가진 병력이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-FcRn 항체는 임신을 계획 중인 대상으로서, 그의 생물학적 샘플에 면역 질환과 연관된 병원성 항체가 함유된 대상에게 투여될 수 있다.

[0499] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-FcRn 항체는 대상에서 면역 복합체-기반의 급성 또는 만성 면역 반응 활성화를 감소시키거나 치료하기 위해 대상(예: 임신한 대상)에게 투여될 수 있다. 급성 면역 반응은 질병(예: 심상성 천포창, 홍반성 신염, 중증 근무력증, 궤랑-바레 증후군, 항체-매개 거부반응, 과국적 항인지질 항체 증후군, 면역 복합체-매개 혈관염, 사구체염, 이온통로병증, 시신경 척수염, 자가 면역 난청, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 자가 면역 용혈성 빈혈, 면역 호중구 감소증, 확장성 심근증, 혈청병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 전신 루푸스, 반응성 관절병증, 원발성 쓸개관 간경화, 케양성 대장염, 또는 항중성구 세포질 항체(ANCA)-연관 혈관염)에 의해 활성화될 수 있다.

[0500] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-FcRn 항체는 자가 면역 질환에 의해 활성화된 면역 반응을 감소시키거나 치료하기 위해 대상(예: 임신한 대상)에게 투여될 수 있다. 자가 면역 질환은, 예를 들어, 원형 탈모증(aloppecia areata), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 애디슨병(Addison's disease), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 온난 자가 면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia; wAIHA), 항인자 항체(anti-factor antibodies), 해파린 유도 혈소판 감소증/heparin induced thrombocytopenia; HICT), 감작 이식(sensitized transplant), 자가 면역 간염(autoimmune hepatitis), 간염(hepatitis), 베체트병(Behcet's disease), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 심근증(cardiomyopathy), 복강 스프루우-피부염(celiac sprue-dermatitis), 만성피로 면역 기능장애 증후군(chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 체그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome), 흉터 유사천포창(cicatricial pemphigoid), 제한성 피부경화증(limited scleroderma; 크레스트 증후군(CREST syndrome)), 한랭 응집소병(cold agglutinin disease), 크론병(Crohn's disease), 피부근염(dermatomyositis), 원판상 루푸스(discoide lupus), 본태성 혼합 한랭글루불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유근염(fibromyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 감상선염(Hashimoto's

thyroiditis), 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 자가 면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), IgA 신증(nephropathy), 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes), 소아 관절염(juvenile arthritis), 편평태선(lichen planus), 루푸스(lupus), 메니에르병(Meniere's Disease), 혼합 결합 조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다발 연골염(polychondritis), 다선 증후군(polyglandular syndromes), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발성 근염(polymyositis), 원발성 무감마글로불린혈증(primary agammaglobulinemia), 원발성 쓸개관 간경화(primary biliary cirrhosis), 건선(psoriasis), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 류마티스열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그伦 증후군(Sjögren's syndrome), 강직인간 증후군(stiff-man syndrome), 타카야수 동맥염(Takayasu arteritis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis), 백반(vitiligo), 또는 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)일 수 있다.

[0501] 실시예

[0502] 실시예 1 - 항체 생산

오스테오넥틴(osteonectin) 분비 신호를 사용해 IgG 종체 및 경체 핵산 분자를 벡터 pCDNA 3.3에서 클로닝하였다. HEK 293F 세포를 37°C에서 8% CO₂의 Expi293 배지에서 성장시켰다. 세포를 리터당 1mg의 총 DNA로 3x10⁶/ml의 밀도로 형질 감염시켰다. 2 일차 및 3 일차에 제조자의 지침에 따라 증강자(enhancer)를 추가하고, 세포의 생존율이 50% 내지 60% 아래로 떨어지기 전에 세포를 5 일차 또는 6 일차까지 배양하였다. 그런 다음, 세포를 원심 분리로 분리하고, 소모된 배지는 살균 여과한 뒤 항체 정제까지 4°C에서 보관하였다. 다음의 2-컬럼 절차에 의해 항체를 정제하였다: POROS 단백질 A 클로마토그래피에 이어서 POROS HS-50 양이온 교환 크로마토그래피. 전자는 숙주 세포 단백질의 대부분을 발현된 항체로부터 분리한 반면, 후자는 고분자량 종을 비롯하여 중체 2량체, 경체 2량체, 및 반 항체(half antibodies)를 제거하였다. HS-50 양이온 교환 컬럼으로부터의 분획을 SDS-PAGE 겔 분석법에 기초하여 모아 전장 항체의 순도를 최대화하였다. 수집된 분획은 pH 7.2의 PBS에서 평형화된 Sephadex G50 완충액 교환 컬럼에 넣었다. 피크 분획을 모으고, 30 kDa 스펀 농축기를 사용해 10 mg/ml 초과로 농축하고, -30°C에서 2 mg 및 5 mg 분량(aliquot)으로 동결시켰다. 최종 단백질 샘플의 순도를 SDS-PAGE로 검사하였다.

[0504] 실시예 2 - 결합 친화도

친화도 성숙을 통해, 마이크로볼 미만의 K_D 범위로 인간 FcRn에 대한 결합 친화도를 갖는, 100 개가 넘는 항-FcRn 항체를 동정하였다. 추가 특성화를 위해 5 개의 항체(N022~N024, N026, 및 N027)를 선택하였다. 표면 플라스몬 공명(SPR)을 사용해 이들 3 개의 항체 각각에 대한 결합률 및 해리율(각각 k_a 및 k_d)을 결정하였다. 간단히 말하자면, Bio-Rad GLC 센서칩을 ProteOn XPR 36에 삽입하고 공기를 초기화하였다. 초기화 후, 사용 중인 완충액을 새로 준비된 완충액인 HBSP+ (0.01 M HEPES, 0.15 M NaCl, 0.05% P20, pH 7.4) 또는 인산나트륨 완충액 (0.02 M 인산나트륨, 0.15 M NaCl, 0.05% P20, pH 6.0) 중 하나와 적절히 교체하고, 이를 나머지 검정 및 모든 회석에 사용하였다. 칩은 0.5% SDS, 50mM NaOH 및 10mM HCl 각각을 30 μl/분으로 1 회 주사하여 60 초 동안 미리 컨디셔닝하였다. GE Healthcare (BR100839)의 마우스 항-인간 Fc mAb를 10 mM 아세테이트 완충액(pH 5.0) 중에서 10 μg/ml까지 회석하고, 표준 아민 커플링 화학법(standard amine coupling chemistry)을 사용해 대략 5,700 개의 반응 단위(RU)를 GLC 센서 칩 상에 수평 배향으로 고정하였다. 상호 작용 지점(interaction spot)당 약 200 개의 반응 단위(RU)를 고정하는 것을 목표로, 시험 대상인 항-hFcRn mAbs를 표면 상에 수직 배향으로 캡처하였다. rhFcRn을 1.25 μg/ml에서 시작하는 5-포인트 3 배 연속 회석을 사용해 회석하고, 이중 참조를 위해 하나의 레인은 완충액 단독으로 남겼다. 피분석물을 3,600 초의 해리 시간을 사용해 240 초 동안 100 μl/분으로 센서 표면을 가로 질러 수평 배향으로 흘렸다. 재생(regeneration)은 수평 및 수직 방향 모두로 3M MgCl₂을 100 μl/분의 양으로 30 초 동안 주입함으로써 달성하였다. 이들 절차를 모든 리간드에 대해 반복하였다.

ProteOn Manager 소프트웨어를 사용해 데이터 분석을 수행하였다. Auto Process 도구를 사용해 각각의 상호작용 단계를 Y 및 X 방향에 대해 조정하고, 이어서 지점간 채널 참조(interspot channel referencing)를 통해 비특이적 상호작용을 제거하고, 블랭크 레인 이중 참조(blank lane double referencing)를 통해 검정 드리프트(assay drift)를 제거하였다. 랭뮤어(Langmuir) 1:1 동태 모델을 사용한 결과, 데이터는 그룹화된 R_{max}와 맞았

다. 1 회 실행에서 ProteOn Manager로부터 얻는 k_a , k_d 및 K_D 값의 평균을 내고, N이 3 이상일 때 이들의 백분율 CV를 마이크로소프트 엑셀에서 계산하였다.

[0507] 표 3은 5개의 항-FcRn 항체인 N022, N023, N024, N026, 및 N027 모두가 pH 7.4에서 인간 FcRn에 높은 친화도로 결합함을 보여 준다. 항-FcRn 항체가 pH 7.4, 298K에서 인간 FcRn에 결합하는 경우, 이의 평형 해리 상수(K_D)는 19.4 pM (N027) 내지 36.5 pM (N026) 범위였다. 표 3은 또한 5 개의 항-FcRn 항체의 빠른 결합률(on-rates) 및 늦은 해리율(off-rates)을 보여준다. pH 7.4, 298K에서 인간 FcRn에 결합하는 경우, 결합률은 $0.93\sim1.42 \times 10^6$ 1/Ms의 범위였다. 해리율은 $2.31\sim4.44 \times 10^6$ 1/s의 범위였다.

[표 3]

	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	R_{max}	Chi2	K_D (pM)
N022	1.42E+ 06	4.42E-05	3.10E-11	146.93	7.65	31
N023	9.27E+ 05	2.91E-05	3.14E-11	193.43	5.26	31.4
N024	1.13E+ 06	4.03E-05	3.55E-11	181.17	6.12	35.5
N026	1.22E+ 06	4.44E-05	3.65E-11	163.9	5.68	36.5
N027	1.19E+ 06	2.31E-05	1.94E-11	211.33	7.81	19.4

[0508]

실시예 3 - IgG 경쟁

[0510] 인간 또는 시노몰구스 원숭이 FcRn에 대한 결합에 대해 IgG와 경쟁하는 항-FcRn 항체의 능력을, 세포 표면 글리코포스파티딜이노시톨(GPI)-결합 FcRn을 이소적으로 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 293 세포 상에서 평가하였다. 인간 및 시노몰구스 원숭이 FcRn 알파 아미노산 서열은 97.5%의 서열 동일성을 나타낸다. 인간 FcRn 알파와 시노몰구스 원숭이 FcRn 알파 간에는 355 개의 아미노산 잔기 중 9 개가 상이하지만, 에피토프가 매핑된 결합 영역에서는 상이한 것이 없다. 세포 결합 IgG의 수준은 66 nM의 형광 프로브 표지된 비특이적 IgG를 사용해 결정하였다. 세포 표면 FcRn에 대한 IgG의 결합은 pH 6.0에서 이루어졌는데, 이는 IgG의 Fc 부분이 FcRn과 상호 작용할 수 있게 한다. 도 1에 도시된 바와 같이, 항-FcRn 항체(N022~N024, N026, 또는 N027)의 농도가 증가함에 따라 세포 결합 IgG의 양은 상당히 감소하였다. IgG의 결합은 5 개의 예시적인 항-FcRn 항체 각각에 의해 농도 및 포화 의존적 방식으로 억제되었는데, 이는 pH 6.0에서 IgG와 효과적으로 경쟁하여 FcRn에 대한 IgG의 결합을 억제하는 항-FcRn 항체(N022~N024, N026, 및 N027)의 능력을 입증한다. 항체의 EC50 값은 2 내지 6 nM의 범위였다.

실시예 4 - 마우스에서 IgG의 이화작용에 대한 항-FcRn 항체의 효과

[0512] 생체내에서 IgG 이화작용에 대한 항-FcRn 항체의 효과를 측정하기 위해, 마우스 FcRn이 결여되어 있지만 내인성 마우스 및 인간 FcRn과 유사한 조직 분포에서 인간 FcRn을 발현하는, 인간 FcRn 유전자 주입 마우스 균주 (B6.Cg-Fcgr^{t_{mlDcr}}Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ 마우스와 동형접합체임)를 사용하였다. 0 일차에 500 mg/kg의 인간 IVIG 추적물질을 주입한 FcRn-/-hFcRn (32) Tg 마우스에게, 1 일차와 4 일차에 단일 투약량으로 10 mg/kg의 항-FcRn 항체를 투여하였다. 도 2에 도시된 바와 같이, 항-FcRn 항체로 치료한 마우스에서 시간의 경과에 따라 측정된 IgG 수준이 낮아짐을 통해 알 수 있듯이, IgG의 이화작용은 항-FcRn 항체를 투여함으로써 증가하였다. N024 (K_D = 35.5 pM), N026 (K_D = 36.5 pM), 및 N027 (K_D = 19.4 pM)의 활성은 10 mg/kg에서 유사한 것으로 나타났다.

실시예 5 - 항-FcRn 항체의 체외(*In vitro*) 특성 규명

[0514] 세포 표면 글리코포스파티딜이노시톨(GPI) 결합 인간 또는 시노몰구스원숭이 FcRn을 이소적으로 발현하는 인간 배아 신장(HEK) 293 세포 상에서 항체의 세포 결합 친화도를 측정하였다. FcRn은 혈장 막까지 운반될 때 엔도솜 막의 내강측으로 배향되거나 세포 표면으로 배향된 IgG 및 알부민 결합 도메인을 갖는 1 형 막관통 단백질이다. pH 7.4에서 HEK293 세포 상의 세포 표면 막 결합 FcRn에 대한 항-FcRn 항체의 결합은, 생리학적으로 관련된 환경에서 및 항체의 Fab 도메인만이 FcRn과 상호작용하고 Fc 도메인은 상호작용하지 않는 pH에서의 결합을 모방한다. FcRn 세포외 도메인은 C-말단 조작된 GPI 결합을 통해 고밀도로 세포 표면 상에 디스플레이하였다. 항-FcRn

항체는 형광 프로브로 표지하였다. 항체를 얼음 상에서 30 분 동안 결합시켰다. 그런 다음, 세포를 4°C에서 세척하고, 염소 항-인간 IgG F(ab)₂와 같은 형광 표지된 제2 항체를 사용해 결합된 항체를 검출하였다. 인간 FcRn에 대한 결합은 농도 의존적이었으며, 항체는 4 내지 7 nM 범위의 EC50 값을 나타냈다.

[0515] 또한, 항체의 세포 결합 친화도를 내인성으로 발현된 인간 FcRn 상에서 측정하였다. 단핵구는 마우스 및 인간 혈액에서 가장 높은 수준의 FcRn을 발현하며, FcRn 발현에 대해 가장 높은 양성 백분율을 보여준다. 단핵구 세포주 THP-1을 사용하여 pH 7.4에서 내인성 인간 FcRn에 대한 항-FcRn 항체의 결합을 평가하였다. 내인성 FcRn은 주로 세포내 엔도솜 소낭에 있으므로, 먼저 THP-1 세포를 고정하고 중성 세제로 투과화시켜 고정시키고, 소 혈청의 존재 하에 항-FcRn 항체와 함께 4°C에서 30 분 동안 인큐베이션하여 비특이적인 Fc 수용체 결합을 차단시켰다. 이러한 검증을 통해 내인성 인간 FcRn에 더 잘 결합하는 항체를 구별할 수 있었다. THP-1 세포에 대한 항-FcRn 항체의 결합은 농도 의존적이다. 모든 항체(예: N022~N024, N026 및 N027)는 IgG1보다 양호한 결합 친화도를 보였다. 항체 N027은 3.0 nM의 EC50 값으로 가장 높은 결합 친화도를 나타냈다.

[0516] 항체의 수소-중소수 교환에 의한 에피토프 맵핑은, 항체가 인간 FcRn 상의 2 개의 아미노산 서열 중 적어도 일부를 포함하는 에피토프에 결합한다는 것을 나타냈다. 하나의 아미노산 서열은 Fc-FcRn 상호 작용 계면에 위치하고/하거나 이에 인접하여 위치한 KQGTWGGDWPEAL (서열 번호 25)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함하는데, 이는 항체가 방향 억제에 의해 FcRn에 대한 IgG 결합을 차단한다는 것을 시시한다. 제1 아미노산 서열은 FcRn의 W131 (서열 번호 30)을 포함한다. 제2 아미노산 서열은 FKALGGKGPYTL (서열 번호 26)의 서열 중 적어도 하나의 아미노산을 포함한다. 제2 아미노산 서열은 FcRn의 Y88 (서열 번호 30)을 포함한다. 항-FcRn 항체의 에피토프는 a) FcRn의 W131을 포함하는 아미노산 서열, 및 b) FcRn의 Y88을 포함하는 아미노산 서열 중 하나 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 적어도 a) FcRn의 W131을 포함하는 아미노산 서열, 및 b) FcRn의 Y88을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 a) FcRn의 W131을 포함하는 아미노산 서열, 또는 b) FcRn의 Y88을 포함하는 아미노산 서열 중 하나를 포함한다. 에피토프-맵핑된 결합 부위는 FcRn의 일부만 결합 부위로부터 이격된다. 따라서, 혈청 일부만 결합은 억제되지 않을 것이고, 혈청 일부만 수준은 감소되지 않을 것이다. 효소-결합 면역 흡착 검정(ELISA)을 사용해 항체가 FcRn에 대한 혈청 일부만 결합을 억제하지 않음을 확인하였다. 인간 FcRn의 가용성 His 태그된 세포외 도메인을 플레이트 표면에 결합시키고 pH 6.0에서 항-FcRn 항체의 농도를 증가시키면서 예비 인큐베이션하였다. 양고추냉이 과산화 효소(HRP) 접합 인간 혈청 일부만을 가용성 His 태그된 FcRn에 결합시켰다. 항체 중 어느 것도 FcRn에 대한 일부만의 결합을 억제하지 않았다. 또한, 생체내 실험적 증거도 시노몰구스 원숭이 일부만 수준이 항-FcRn 항체 투여 후에 일정하게 유지되었음을 보여주었는데, 이는 일부만 재활용이 FcRn에 대한 항체 결합에 의해 방해받지 않았음을 나타낸다(도 4c).

0517] 실시예 6 - 마우스에서 IgG 수준 및 목표 점유율에 대한 항-FcRn 항체의 효과

[0518] 동형접합체 B6.Cg-Fcgrt^{t_{mlDcr}} Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ 마우스에 500 mg/kg의 인간 IVIg(추적물질)를 투여하고 24시간 후에 N027을 정맥내(i.v.) 투약하였다. 순환성 인간 IgG를 매일 ELISA로 검출하였다. 세포를 면역 표현형 판별 세포 표면 마커와 함께 인큐베이션하고, 이어서 고정하여 투과화시킨 뒤, RBC-용해된 전혈 유래의 단핵구에서 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 표적 점유율을 매일 측정하였다. Dy650-표지 N027로 염색하여 비점유 FcRn을 측정하였다(그룹당 n = 4 마리의 수컷). 도 3에 도시된 바와 같이, IgG 수준 및 비점유 FcRn의 백분율은 N027의 투여에 의해 용량 의존적 방식으로 감소되었다.

0519] 실시예 7 - 시노몰구스 원숭이에서 IgG 이화작용 및 표적 점유율의 선택적 유도

[0520] IgG 이화작용 및 표적 수용체 점유율의 유도에 대한 N027의 효과를 연구하기 위해, 0 일차에 N027을 시노몰구스 원숭이에게 정맥내 투여(i.v.)하였다. 순환성 내인성 IgG 및 일부만을 ELISA로 검출하였다. 세포를 면역 표현형 판별 세포 표면 마커와 함께 인큐베이션하고, 이어서 고정하여 투과화시킨 뒤, RBC-용해된 전혈 유래의 단핵구에서 FACS에 의해 표적 점유율을 측정하였다. Dy650-표지 N027로 염색하여 비점유 FcRn을 측정하였다(그룹당 n = 3 마리의 수컷). 도 4a~4c에 도시된 바와 같이, IgG 수준 및 비점유 FcRn의 백분율은 N027의 투여에 의해 용량 의존적 방식으로 감소되었지만, 혈장 일부만 수준은 변화가 없었다.

0521] 실시예 8 - 마우스에서 N027의 생체분포

[0522] 표적 매개 분포 없이 N027 및 인간 IgG의 생체분포를 비교하기 위해, N027 또는 형광단(Vivo Tag 680)으로 표지된 인간 IgG1 아이소타입 대조 항체 30 mg/kg을 동형접합체 B6.Cg-Fcgrt^{t_{mlDcr}} Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ 마우스에게

정맥내 투여하였다. 정량적 체외 형광 이미징에 의해 개별 기관에서 표지된 항체의 수준을 측정하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 마우스의 다양한 기관에서 N027의 생체분포는 아이소타입 대조 항체의 생체분포와 유사하다.

[0523] 실시예 9 - 마우스 콜라겐 항체-유도 관절염에서 N027의 효능

[0524] 1 일차에 ArthritoMabTM 카테일(MD Biosciences)을 복강내(i.p.) 주입하여 동형접합체 B6.Cg-Fcg^{rt}^{tm1Der} Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ 마우스에서 콜라겐 항체-유도 관절염을 유도하고, 4 일차에 100 μ g의 LPS를 복강내 투여하여 염증성 질환 활성을 유도하였다. 6 일차, 질환 유도 및 무작위 배정 후에 5 mg/kg의 N027을 치료적으로 정맥내 투여하였다(화살표). 무작위 배정 후 6 일차에 1 g/kg의 IVIG(양성 대조군) 또는 비히클-PBS(음성 대조군)를 투여하였다(그룹당 n = 5마리). 도 6에 도시된 바와 같이, N027은 치료적으로 투여될 때 인간 유전자 주입 FcRn 마우스에서 콜라겐 항체-유도 관절염을 강력하게 억제한다.

[0525] 실시예 10 - 마우스 만성 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP)에서 N027의 효능

[0526] 소형 삼투압 펌프(miniosmotic pump)를 통해 항-혈소판 항체(항-CD41, MWReg30)를 연속적으로 피하 주입하여 동형접합체 B6.Cg-Fcg^{rt}^{tm1Der} Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ 마우스에서 혈소판 감소증을 유도하였다. 펌프 이식 후 72 시간 만에(3 일차) 순환성 혈소판 수준은 $300 \times 10^9/L$ 이하로 감소했다. 펌프 이식 후 72 시간(3 일차) 및 120 시간(5 일차)에 N027을 치료적으로 정맥내 투여하였다(A, 그룹당 n = 4마리; B, 그룹당 n = 7마리). 도 7은 N027이 치료적으로 투여될 때, 혈소판 감소증에 걸린 마우스에서 혈소판 수준에 효과적으로 복구할 수 있음을 보여준다.

[0527] 실시예 11 - 표적 세포 유형에서 농도 의존적 FcRn 점유율을 N027로 달성함

[0528] 1차 인간 동맥 내피 세포(HAEC), 인간 제대 정맥 내피 세포(HUVEC) 및 태반 영양 아층 세포(HVT)와 같은 상이한 세포 유형에 걸쳐 N027에 의한 수용체 점유율을 비교하였다. 세포를 컨플루언시(confluence)가 될 때까지 완전한 EBM-2 배지(Lonza, Waterville)에서 또는 영양 아층 배지(ScienCe11)에서 성장시켰다. 세포 단분자층을 상이한 농도의 무표지 N027과 1 mL의 배지에서 37°C에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후, 차가운 HyQ-Tase로 세포를 수확하고, 고정시켜 투과화시킨 뒤, 4°C의 암소에서 30 분 동안 VivoTag645-표지된 N027 (10 μ g/mL)로 배양하였다. 배양에 이어서, 투과화 완충액으로 세포를 세척한 뒤 FACS 완충액에서 재현탁시켰다. 세포 결합 VivoTag645-N027을 유동세포 계측법으로 측정하였다. 값은 기하 평균 형광 강도(gMF1) ± SD를 나타낸다 (n=2). 도 8a, 8b, 및 8c는 HAEC, HUVEC 및 HVT에 대한 N027의 농도별 FcRn 점유율을 각각 보여준다. 표 4에 요약된 결과는 인간 EC(HAEC, HUVEC)뿐만 아니라 태반 HVT도 N027에 의해 유사한 농도 의존적 수용체 점유율을 나타낸다는 것을 보여준다.

[표 4]

인간 1 차 세포	IC ₅₀	100% FcRn 점유율 투여량
대동맥 내피 세포 (HAECs)	0.23 μ g/mL	2.43 μ g/mL
정맥 내피 세포 (HUVECs)	0.15 μ g/mL	4.99 μ g/mL
태반 영양 아층 세포 (HVTs)	0.15 μ g/mL	2.43 μ g/mL

[0529]

[0530] 실시예 12 - 100% 수용체 점유율을 달성하는 N027 농도는 세포내 IgG 축적을 증가시킴

[0531] 수용체 점유율의 수준과 N027에 의한 IgG 세포내 트래피킹의 변화 사이의 관계를 상이한 세포 유형에 걸쳐 비교하였다. 인간 내피 세포(HAEC 및 HUVEC)는 내피 세포 배지(EBM-2, Lonza)에서 배양하였고, 인간 태반 영양 아층 세포(HVT)는 영양 아층 배지(ScienCe11)에서 배양하였다. 그런 다음, 세포 단분자층을 다음 중 하나를 함유하는 37°C의 1 mL 배지에서 4~5 시간 동안 펄싱(pulsed)하였다:

[0532] 1. 다양한 농도의 N027 + VivoTag645-IgG (50 μ g/mL); 또는

[0533] 2. 다양한 농도의 아이소타입 대조 IgG + VivoTag645-IgG (50 μ g/mL).

[0534] 그런 다음, 세포 단분자층을 차가운 배지에서 세척한 후 HyQ-Tase 처리에 의해 세포를 분리하였다. 세포 결합 VivoTag645-N027을 유동세포 계측법으로 측정하였다. 값은 기하 평균 형광 강도(gMF1) ± SD를 나타낸다 (n=2). 도 9a, 9b, 및 9c는 N027의 다양한 용량에 상응하는, HAEC, HUVEC 및 HVT에 대한 세포내 IgG 수준을 각각 보여준다. >100% FcRn 점유율에 상응하는 N027 투여량은 아이소타입 대조군과 비교해 IgG 축적을 유의하게 높였다.

이 결과는 포화 수준의 IgG 축적을 달성하는 데 필요한 효과적인 N027 농도가 표 5에 요약된 바와 같이 이들 표적 세포 유형에서 유사하고, 4.99 내지 2.43 $\mu\text{g/mL}$ 의 범위에 있음을 입증한다.

[표 5]

인간 1 차 세포	$\sim\text{IC}_{50}$	100% FcRn 점유율 투여량
대동맥 내피 세포 (HAECS)	0.12 $\mu\text{g/mL}$	2.43 $\mu\text{g/mL}$
정맥 내피 세포 (HUVECs)	0.15 $\mu\text{g/mL}$	4.99 $\mu\text{g/mL}$
태반 영양 아층 세포 (HVTs)	0.07 $\mu\text{g/mL}$	3.68 $\mu\text{g/mL}$

[0535]

실시예 13 - 100% FcRn-점유율까지의 시간 측정

[0536]

N027이 FcRn을 포화시키고 IgG 트래핑을 차단하는 데 걸린 시간을 결정하기 위해, 융합성 혈관 내피 세포 (HUVEC) 단분자층을 EBM-2 배지에서, 37°C에서 표시된 시간 동안, 포화 농도의 N027(16.6 $\mu\text{g/mL}$)의 유무와 상관없이 배양하였다(도 10). 배양이 완료된 후, HyQtase로 세포를 세척하여 수확한 뒤, 고정시키고 투과화시켰다. 그런 다음, 이들 세포를 투과화 완충액 + 10% 인간 혈청 및 VivoTag645-표지 N027(10 $\mu\text{g/mL}$)에서, 4°C의 암소에서 30 분 동안 배양하였다. 그런 다음, 세포를 투과화 완충액으로 세척하고, FACS 완충액에서 재현탁하고, 세포-결합 VivoTag645-N027을 FACS로 측정하였다. 값은 평균 gMFI \pm SD를 나타낸다($n=2$). 도 10에 도시된 결과는 N027에 의한 100% FcRn-점유율이 이러한 내피 세포 유형에서 약 30 분만에 달성되었음을 보여준다.

[0537]

실시예 14 - 인간 혈관 내피 세포 및 태반 영양 아층 세포는 N027에 의해 변화되지 않는 유사한 FcRn 전환율을 나타냄

[0538]

N027이 있을 때와 없을 때의 인간 혈관 내피 세포(HUVEC) 및 태반 영양 아층 세포(HVT)의 FcRn 전환율을 비교하였다. 75 cm^2 플라스크에 담긴, 배지를 함유하는 25% D₂O(Aldrich의 산화중수소)에서 3 일동안 세포를 배양하였다. 3 일 후, 배지를 N027(100 $\mu\text{g/mL}$) 또는 대조 IgG(100 $\mu\text{g/mL}$) 또는 모의 치료(mock treatment)를 함유하는 정상 배지와 교체하였다. 그런 다음, 배지 교체 후 표시된 시간에 플라스크로부터 세포를 수확하였다(도 11a 및 11b). 세포 단분자층을 세척하고; 세포를 수확하고; 펠릿화하고; 개별 펠릿을 별도로 용해시키고 소화시켰다. 쟁전 프로테오믹스(shotgun proteomics) 및 표적화 프로테오믹스를 수행하였다. Qual Browser를 사용해, 동위원소 상대 강도를 추출하고, 각각의 강도를 총계로 나누어 각 동위원소에 대한 존재 분율(fractional abundances)을 계산하였다. 존재 분율 값을 사용해 시스템 내에 남아 있는 D₂O-표지 FcRn의 백분율을 계산하였다. 도 11a 및 11b는 FcRn 전환율이 인간 혈관 내피 세포(HUVEC)와 태반 영양 아층 세포(HVT) 사이에서 유사함을 보여준다. 또한, N027 처리는 FcRn 전환율을 변화시키지 않았다.

[0539]

실시예 15 - 표적 세포 내 FcRn의 국소화

[0540]

인간 혈관 내피 세포(HUVEC)와 태반 영양 아층 세포(HVT)에서 N027의 국소화(localization)를 비교하였다. 세포를 EBM-2/TM 배지의 글라스 커버슬립 상에서 성장시켰다. 활세포(live cells)를 DyLight594-N027 (2 $\mu\text{g/mL}$)이 함유된 배지에서 37°C에서 1 시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 세포를 세척하고, 적절한 필터를 사용하는 60X 건식 대물 렌즈로 공촛점 모드에서, 형광 현미경으로 실시간 촬영하였다. 대표적인 단세포 이미지는 두 가지 유형의 세포 모두에서, FcRn의 식균성 풀(endocytic pool)에 결합된 N027의 유사한 국소화 패턴을 보여준다(도 12a 및 12b). 세포 중앙에 있는 원은 핵(nucleus)의 위치를 나타낸다.

[0541]

실시예 16 - IgG 트래핑의 동역학에 대한 N027 처리의 효과: 세포내 IgG 축적 및 리소좀과의 공국소화(co-localization)

[0542]

FcRn 발현 표적 세포 유형, 예컨대, 인간 혈관 내피 세포(HUVEC) 및 태반 영양 아층 세포(HVT)에 걸쳐 세포내 IgG 축적의 동역학에 대한 N027의 효과를 비교하였다. 세포를 컨플루언시(confluence)가 될 때까지 EBM-2 배지 (Lonza, Waterville) 또는 TM1 배지(ScienCell)에서 성장시켰다. 그런 다음, N027 (2 $\mu\text{g/mL}$) + VivoTag645-IgG (50 $\mu\text{g/mL}$) 또는 아이소타입 대조 IgG (2 $\mu\text{g/mL}$) + VivoTag645-IgG (50 $\mu\text{g/mL}$) 중 하나가 함유된 1 mL 배지에서, 37°C에서 20 시간 동안 융합성 세포 단분자층을 펼성하였다. 그런 다음, 세포 단분자층을 세척한 다음, N027 (2 $\mu\text{g/mL}$) 또는 아이오타입 대조군 (2 $\mu\text{g/mL}$) 중 하나가 함유된 37°C의 추적 배지(chase media)에서 0 분, 30 분, 및 90 분 동안 추적하였다. 각각의 추적 기간 이후, HyQtase 처리에 의해 세포를 세척하고, 분

리하고, 수집하였다. 세포 결합 VivoTag645-N027을 유동세포 계측법으로 측정하였다. 값은 기하 평균 형광 강도 (gMF1) ± SD를 나타낸다 (n=2). N027로 처리된 세포는 높은 수준의 세포내 IgG를 나타냈다. 또한, 세포내 IgG 축적의 동역학에 대한 N027의 효과는, 도 13a 및 13b에 도시된 바와 같이, 시험한 두 가지 유형의 세포 간에 유사했다.

[0544] 또한, N027이 1차 인간 제대정맥 혈관 내피 세포(HUVEC)에서 세포내 IgG 및 IgG와 리소좀의 공극소화를 증가시키는지 여부를 결정하였다. 세포를 글라스 커버슬립 상에서 성장시키고, 10 µg/ml의 Alexa Fluor 594 Dextran (10,000 MW, 음이온, 고정성)이 포함된 배지에서, 37°C에서 2 시간 동안 배양하였다. 배양에 이어서, 세포를 세척하고, N027 (2 µg/ml) + DyLight 488-IgG (50 µg/ml) 함유 배지 또는 임의의 IgG-처리가 없는 배지에서, 37°C에서 20 시간 동안 펄싱하였다. 차가운 배지에서 플레이트를 세척한 다음, 37°C에서 0 분 또는 30분 동안 추적하였다. 다음의 추적 조건을 사용하였다: N027 (2 µg/mL)의 존재 하에 N027+DyLight 488-IgG 펄싱된 세트를 추적함; 아이소타입 대조 IgG (2 µg/mL)의 존재 하에 아이오타입+DyLight 488-IVIG 펄싱된 세트를 추적함; 및 임의의 IgG-처리가 없는 세트를 배지에서만 추적함. 세포를 세척하고, BD Cytofix/Cytoperm 용액에서, 4°C의 암소에서 30 분 동안 배양하고, 펌 워시 완충액(perm wash buffer)으로 세척하고 이어서 펌 워시 완충액 + 10% 정상 마우스 혈청 + 5 µg/ml의 마우스 항-인간 램프1(Lamp1) 항체에서, 4°C의 암소에서 밤새 배양하였다. 그런 다음, 세포를 펌 워시 완충액 및 PBS로 세척한 다음, 글라스 슬라이드 상에 올려 놓았다. 2X 광학 확대가 가능한 60X 전식 대물렌즈가 구비된 올림푸스(Olympus) 형광 현미경으로 공촛점 모드를 사용해 세포를 촬영하였다. 도 13c 및 13d에 제시된 바와 같이, N027 처리는 아이소타입 대조 IgG-처리 세포와 비교해 리소좀 구획에서 IgG의 축적을 증가시키는 것으로 나타났다.

[0545] 실시예 17 - N027 Fab과의 복합체에서 FcRn 구조(FcRn/p51 및 β2-마이크로 글로불린/p14로 이루어진 이종이량체)의 결정 및 분석

[0546] N027 Fab:FcRn의 복합체를 정제하고, 30 mM HEPES (pH 7.5), 200 mM NaCl, 3% 글리세롤로 이루어진 완충액 중에서 9 mg/ml까지 농축시켰다. 복합체를 시팅 드롭 증기 확산 결정화 실험(sitting drop vapor diffusion crystallization experiment)에 준비시켰다. 0.3 µl의 단백질 용액 + 0.3 µl의 저장 용액으로 이루어진 드롭을 80 µl의 저장 용액이 담긴 저장조에서 혼합했다. 플레이트를 밀봉하고 4°C에서 평형화하였다.

[0547] 4 일 내지 7 주의 기간에 걸쳐 몇 가지 조건에서 플레이트 모양의 결정이 성장하였다. 궁극적으로 복합체의 구조로 이어지는 결정은 10% PEG 1000, 10% PEG 8000으로 이루어진 모액에서 성장하였다. 결정을 25% PEG 1000, 10% PEG 8000, 100 mM NaCl로 이루어진 용액에서 약 2 분 동안 침지시켜 동결보호(cryoprotected)한 다음, 냉동 코일에 장착하여 액체 질소에서 급랭 동결시켰다.

[0548] X-선 회절 데이터는 Dectris Pilatus 6M 검출기와 0.97946 Å의 과장을 사용해 빔라인 BL9-2 상의 스탠포드 싱크로트론 방사 광원(Stanford Synchrotron Radiation Lightsource; SSRL)에서 수집하였다. 회절 영상은 HKL-2000에 이어서 CCP4(Collaborative Computational Project, Number 4) 소프트웨어 제품군의 다양한 프로그램을 사용해 2.7 Å의 해상도까지 처리하였다. 데이터 수집과 처리에 관한 상세한 내용은 표 6에 포함되어 있다.

[0549] N027 Fab:FcRn 복합체의 2.7 Å 구조는, 단백질 데이터 뱅크(PDB) ID 번호 4k71 유래의 완전한 FcRn(각각 크고 작은 서브유닛의 이종이량체인, p51 및 p14) 및 PDB ID 번호 5v7u 유래의 인간 Fab의 개별 중쇄 및 경쇄로 이루어진 검색 모델을 프로그램 Phase와 함께 사용해 분자 치환에 의해 용해시켰다. 약 65%의 용매 함량을 갖는 비대칭 단위 내에 하나의 완전한 복합체가 존재한다. 이어서, 프로그램 Coot에서 수동으로 공간을 구축하고 실제 공간 세분화한 뒤, 프로그램 Refmac5를 사용해 X-선 데이터에 대해 제한된 세분화를 수행하고 프로그램 Molprobity 및 Coot 내의 다양한 도구를 사용해 유효성 검사를 수행하는 것으로 이루어지는 후속 라운드에 의해 구조를 완성하고 세분화하였다. Refmac5의 마지막 몇 라운드에는 개별 TLS 군으로 정의된 각각의 사슬을 갖는 TLS의 세분화를 포함시켰다. 구조의 용해 및 세분화에 관한 상세한 내용은 표 7에 포함되어 있다.

【표 6】

파라미터	값*
공간 구조	C121
단위 세포 파라미터	
a, b, c (Å)	183.2, 67.6, 105.2
α, β, γ (°)	90.0, 104.9, 90.0
해상도 범위 (Å)	41.5~2.7 (2.75~2.70)
리플렉션의 수	115,072
고유 리플렉션의 수	33,982
완전성 (%)	98.1 (96.4)
다중도	3.4 (3.2)
$(I/\sigma(I))$	7.4 (1.0)
R_{merge} (%)	13.5 (75.7)
R_{pim} (%)	8.6 (48.2)
월슨 플롯에서의 총 B (Å ²)	40.8

*괄호 안의 값은 가장 높은 해상도 쉘에 대한 것임.

[0550]

【표 7】

파라미터	값
해상도 범위 (Å)	41.5~2.7
시험 리플렉션의 분획 (%)	4.9
최종 R_{work} (%)	21.5
최종 R_{free} (%)	26.3
평균 B 값 (전체, Å ²)	28.6
R.m.s. 편차	
결합 (Å)	0.01
각도 (°)	1.50
라만찬드란 플롯(Ramachandran plot)	
가장 선호 (%)	95.39
허용 (%)	4.35
이상치 (%)	0.26

[0551]

FcRn 에피토프의 구조 분석

[0552]

결정 구조에 의해 정의된 FcRn의 에피토프는 주로 FcRn/p51 서브유닛 상의 아미노산으로 구성되지만 β 2-마이크로 글로불린/p14 서브유닛의 4 개 아미노산도 포함된다. 전반적으로, N027 Fab와 FcRn 간의 상호 작용은 대략 1020 Å²가 달라지고, 경쇄와 FcRn 간에는 470 Å², 중쇄와 FcRn 간에는 414 Å², 및 중쇄와 β 2-마이크로 글루불린 간에는 136 Å²가 달라진다. N027 Fab의 양 사슬로부터의 모든 3 개의 CDR 루프는 CDR H2 및 CDR L1과 함께 파라토프에 관여되어, 상호 작용하는 아미노산의 대략 절반인 8 개에 각각 기여한다. CDR H1, H3, 및 L2는 3 개의 아미노산에 각각 기여하고, CDR L3은 5 개에 기여한다. CDR L2와 L3 사이의 경쇄 프레임워크 내의 Kabat 위치 66~68의 3 개의 아미노산(KSG) 또한 결합에 관여한다. 에피토프/파라토프 계면은 전자 밀도에 의해 충분히

정의되며, 모호하지 않도록 완전히 모델링되었다. FcRn 상의 Fab 결합 에피토프는 표준 Fc 결합 부위와 중첩되므로, FcRn 항체에 의한 단단한 결합이 Fc 결합을 차단할 것으로 기대된다. 또한, 일부만 결합 부위는 접근 가능하게 유지된다. 또한, N-아세틸글루코사민은 전자 밀도에 의해 잘 정의된 FcRn의 GlcNAc 상에 존재한다. 결정 구조에 의해 정의된 바와 같은 에피토프의 개략적인 내용은 도 14~16에 도시되어 있고, 이를 도면 내 서열 상에 맵핑되어 있다. FCGRT 상의 W131 및 Y88 잔기는 수소결합을 통해 항-FcRn N027 분자 상의 CDR L3(YAGSGIY) 및 CDR H2(R58)에 결합하는 가장 유의한 잔기인 것으로 보인다.

[0554] 실시예 18 - 시노몰구스 원숭이에서 N027에 의한 내인성 모체 및 태아 IgG의 억제 및 태아 순환에 대한 N027 전달의 결여

[0555] 임신한 암컷 시노몰구스 원숭이에게 임신 45 일차(GD45)부터 GD100(임신 중기)의 C-섹션 또는 GD140(임신 후기)까지 주단위로 투약을 실시하였다. 본 연구에는 유아(출산일 [BD1]) 동반인 허락된 동물 코호트도 포함시켰다. 연구 설계는 표 8에 예시되어 있다.

[0556] [표 8]

연구 설계

그룹 번호	시험 재료	투약 수준 (mg/kg)	투약 부피 (mL/kg)	투약 농도 (mg/mL)	C-섹션용 암컷의 수 ^a		
					GD100 ± 2	GD140	정상 출산 BD1
						± 2	
1	대조군	0	10	0	4	4	3
2	N027	100	10	10	4	4	-
3	N027	300	10	30	4	4	3

[0557] [0558] ^a 임신한 24 마리의 암컷을 본 연구에 처음으로 참여시켰다(그룹당 8 마리). 그룹당 4 마리의 임산부를 GD140 ± 2 C-섹션 코호트에 배정하고, 그룹당 나머지 4 마리의 임산부는 GD100 ± 2 코호트에 배정하였다.

[0559] 유효성이 검증된 표준 총 IgG ELISA를 사용해 모체 및 신생아 혈액 샘플 내의 IgG 농도를 측정하였다(표 9). 간단히 말하자면, 폴리스티렌 플레이트(96-웰)을 상업적으로 이용 가능한 항-인간 IgG 항원으로 코팅하였다. 코팅된 플레이트(들)을 세척하여 미결합 샘플을 제거한 다음, 차단 완충액을 사용해 차단하고, 이어서 세척하여 잔여 차단 완충액을 제거하였다. 혈청 샘플을 희석하여 항-인간 IgG로 코팅한 웰에 첨가하고, 실온에서 60 ± 5 분 동안 배양하였다. 각각의 웰을 세척한 뒤, 양고추냉이 과산화 효소(HRP)에 접합된 2 차 (검출) 항체를 첨가하고, 실온에서 60 ± 5 분 동안 배양하였다. 이어서, 각각의 웰에 테트라메틸벤지딘(TMB) 기질을 첨가하고, 실온에서 플레이트 쉐이커 상에서 20 ± 5 분 동안 배양한 뒤, 2N H₂SO₄를 첨가하여 효소 반응을 중지시켰다.

SpectraMax® 190 마이크로플레이트 리더를 사용해 450 nm에서 각 웰의 흡광도를 판독했다. 총 IgG를 인식하고 시노몰구스 원숭이 IgG와 교차 반응하는 항-인간 IgG 포획 항체 및 HRP 접합된 항-인간 IgG 검출 항체로 이루어진 임의의 상업적으로 이용 가능하거나 독점적인 쌍이 ELISA에서 총 시노몰구스 원숭이 IgG를 측정하는 데 사용될 수 있다. IgG 검출 항체는, 예를 들어, 온전한 IgG, 다클론 혈청 항체, 단클론 항체, 또는 Fab(2) 단편일 수 있다.

[0560]

[표 9]

방법

검정	방법
총 IgG ELISA	<ol style="list-style-type: none"> 항-인간 IgG로 면역 검정판을 코팅함 샘플과 배양함 표지된 HRP 및 TMB 기질의 첨가로 검출함
형광 활성 세포 분류(FACS)에 의한 수용체 점유율	<ol style="list-style-type: none"> 염화암모늄으로 전혈을 처리하여 RBC를 용해시킴 세포를 분리하고, PBS로 세척하고, 생존력 염료(viability dye)로 염색하고, Fc 수용체 차단 용액으로 배양함 세포를 펌/워시완충액으로 세척하고, 완충액 중에 재현탁하고, 형광 표지된 N027로 20분 동안 배양함 그런 다음, 세포를 세척하고, FACS 완충액 중에 재현탁한 뒤, FACS로 분석함

[0561]

[0562]

연구에 배정된 모든 임신한 성체 암컷에 대해, 표 10에 따라 대퇴 정맥(바람직함) 또는 요측 피정맥/복재 정맥으로부터 정맥 천자(venipuncture)에 의해 혈액을 채취하였다. GD100 ± 2 일 또는 GD140 ± 2 일의 C-섹션에 의해 수득한 모든 태아의 경우, 표 10에 따라 탯줄(umbilical cord)로부터 혈액을 채취하였다. 샘플(1 mL)을 적어도 60분 동안 응고시키고; 원심분리하여 생성된 혈청을 분리하고, 적절히 표지된 (예: IgG) 폴리프로필렌 튜브에 옮긴 뒤, -80°C를 유지하도록 설정된 냉동고에서 급냉시켰다.

[0563]

[표 10]

[0564]

평가를 위한 샘플 수집 시점

임신 일자 ^b	투약과 관련된 시점	수집된 샘플
GD38±1 (연구 전)	연구 전	성체 암컷: IgG
GD44-46 (1 차 투약)	투약 전	성체 암컷: IgG
GD44-46 (1 차 투약)	투약 후: 2 시간	성체 암컷: IgG
GD44-46	투약 후: 4 시간	-
GD45-47	GD45: 24 시간	성체 암컷: IgG
GD47-49	GD45: 72 시간	성체 암컷: IgG
GD48-50	GD45: 96 시간	성체 암컷: IgG
GD51-53	GD52: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD58-60	GD59: 투약 후	성체 암컷: IgG
GD65-67	GD66: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD72-74	GD73: 투약 후	성체 암컷: IgG
GD79-81	GD80: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD86-88	GD87: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD93-95	GD94: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD93-95 ^a	GD94: 2 시간	성체 암컷: IgG
GD93-95 ^a	GD94: 4 시간	-
GD94-96 ^a	GD94: 24 시간	성체 암컷: IgG
GD96-98 ^a	GD94: 72 시간	성체 암컷: IgG
GD97-99 ^a	GD94: 96 시간	성체 암컷: IgG
GD100 ± 2 (1 차 C-섹션 코호트)	NA	성체 암컷: IgG; 태아: IgG
GD100-102	GD101: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD107-109	GD108: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD114-116	GD115: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD121-123	GD122: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD128-130	GD129: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD135-137 (마지막 투약)	GD136: 투약 전	성체 암컷: IgG
GD135-137	GD136: 2 시간	성인 여성: IgG
GD135-137	GD136: 4 시간	-
GD136-138	GD136: 24 시간	성체 암컷: IgG
GD138-140	GD136: 72 시간	성체 암컷: IgG
GD139-141	GD136: 96 시간	성체 암컷: IgG
GD140 ± 2 (2 차 C-섹션 코호트)	NA	성체 암컷: IgG 태아: 총 IgG
출산 당일 (모체: PPD1) (신생아: BD1)	NA	성체 암컷: IgG 신생아: IgG

[0565]

^a 시점은 GD100 C-섹션 코호트에서의 동물에게서만 수집함. ^b 나열된 수집 범위는 GD44 내지 46의 잠재적 투약 일수에 기초함. 모든 시점은 투약 일수에 기초함.

내인성 모체 IgG의 억제

NO27의 투여는, 투여 후 72 시간부터 성체 암컷에서 혈청 IgG 수준을 투여량 의존적으로 감소시켰으며, 투약 전 시점 대비 GD51과 53 사이에 있는 100 및 300 mg/kg을 모두 투여한 동물에서 혈청 IgG 농도의 가장 큰 감소가 관찰되었다. 그룹 2(100 mg/kg)의 혈청 IgG 값은 투약 전 시점과 대비하여 GD65~67에서 시작하여 다음 투약량이 투여되는 GD93~95 및 GD135~137까지 계속해서 투여량 의존적 방식으로 투여 전 수준으로 돌아가는 경향을 보였는데, 그 이후, 투약 72 시간 이내에는 유사한 정도의 감소가 나타났다. 투여 기간 전체에 걸쳐, 그룹 3 동물 (300 mg/kg)은 (표 10에서 지칭된 바와 같이) 모든 투약 전 시점에서 가장 낮은 IgG 값을 유지하였다. 비히클로 치료한 동물에서는 IgG가 베이스라인에서 변하지 않았다(그룹 1).

혈청 IgG 농도의 투여량 의존적 증가는 GD44~46, GD93~95, 및 GD135~137의 경우, 투여 2 시간 후에 나타났다.

이러한 증가는 총 IgG 검정에 의한 N027의 검출 결과일 가능성이 높았으며, N027의 약리학적 특성과 관련이 있는 것으로 여기지 않았다. 태아 혈청 IgG 수준의 투여량 의존적 감소는 GD100 및 GD140에서 대조 값과 관련하여 나타났고, 신생아의 경우 BD1 시점에서 대조 값과 관련하여 나타났다(도 20).

[0570] 모체로부터 태아 순환에 대한 N027 전달의 결여

[0571] 모체 순환으로부터 태아 순환에 대한 N027의 전달은 태아의 순환 단핵구에서 N027 FcRn 점유율 수준을 측정함으로써 평가하였다. 유동 세포 분석(FACS) 검정을 사용해 단핵구, 과립구, B-림프구, 및 T-림프구 상에서 N027 수용체 점유율을 평가하여, N027의 포화 농도의 존재 및 부재 하에 유리/미결합 FcRn에 대한 형광-표지 N027의 결합을 측정하였다. 불포화 샘플을 통해 투약 전 및 투약 후 각각의 시점에서 각 백혈구 서브세트에 존재하는 유리 또는 미결합 FcRn 수용체의 백분율을 입증하였다. 각각의 투약 후 시점에 유리/비결합 상태를 유지하는 임의의 FcRn 수용체를 완전히 포화시키는 것으로 확인된 농도의 비표지 N027을 포화 샘플에 첨가하였다. 전술한 불포화 샘플 분석의 맥락에서, N027 수용체 점유율은 GD100 및 GD140 일차에 태아의 전혈에서, 또는 BD1 일차의 신생아의 전혈에서 검출되지 않았다.

[0572] 실시예 19 - N027의 경태반 전달의 평가

[0573] 합병증이 없는 임산부로부터 수득한 인간 태반을 생체 외 이중 관류 단일 태반 소엽(single placental lobule) 방법에 활용하여 N027의 경태반 전달을 평가하였다. 간략히 말하자면, 각 태반의 손상된 곳을 검사하고, 하나의 온전한 말초 태반엽을 공급하는 두 개의 융모 혈관(동맥 및 정맥)에 3F 및 5F 제대정맥 카테터를 각각 삽관하였다. 태반엽을 자르고, 모체 표면을 위로 하여 관류 챔버에 넣었다. 기저판을 관통하는 2 개의 카테터로 모체측의 융모 간극을 관류시켰다. 태아 및 모체의 회로에서의 관류액 매질의 유속은 각각 분당 3.0 mL와 12 mL였다. 모체의 관류액을 95% O₂ 및 5% CO₂로 이루어진 기체 혼합물로 평형화시키고, 태아 관류액은 95% N₂ 및 5% CO₂의 혼합물로 평형화시켰다. 모든 실험은 37°C에서 수행하였다.

[0574] 관류 시스템의 개방형 구성을 사용해, 각각의 태반 소엽을 1 시간의 초기 조절 기간 동안 관류시켜 조직을 새로운 환경에 대해 안정화시켰다. 조절 기간 동안, 다음 중 하나가 발생한 경우, 관류를 종결하였다: 태아 회로에서 3 mL/h를 초과하는 부피가 손실되는 경우; 또는 태아의 정맥과 동맥 간의 pO₂ 차이가 60 mmHg 미만인 경우(이는, 2 회로 사이에서 관류가 부적절하게 중첩됨을 나타냄). 조절 기간 후에, 관류 시스템의 폐쇄형 구성(매질의 재순환)을 사용하는 4 시간 동안의 실험 기간이 이어졌다. 후자는 모체 및 태아 저장조의 매질을 교체하고 3 mg/mL의 BSA를 첨가함으로써 개시하였다.

[0575] 인간 태반 소엽을 가로 지르는 N027의 전달을 3 가지 상이한 농도에 대해 시험하였다: 0.3 mg/mL, 3 mg/mL, 및 30 mg/mL. 모체 관류액에 0.3 mg/mL, 3 mg/mL, 및 30 mg/mL의 N027을 첨가하여, 14 개의 개별 태반을 4 시간 동안 관류하였다. 실험 기간 동안 모체의 동맥 및 태아의 정맥으로부터 0.5 mL 분량의 샘플을 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 및 240 분에 채취하였다. 회로의 무결성을 검증하기 위한 양성 대조군으로서 안티피린(antipyryne)을 사용하였다(도 17~18). 5 ng/mL의 정량 하한을 갖는 민감한 면역 검정(meso scale discovery; MSD)을 사용해 모체 및 태아 샘플에서 N027의 농도를 결정하였다. 본 검정에는 항-유전자형(idiotypic) 항체 쌍을 사용하는 샌드위치 형식을 포함시켰는데; 먼저, MSD 플레이트를 항-유전자형 Ab로 코팅한 다음 샘플과 함께 배양하였고, 제2 비오티닐화 항-유전자형 Ab가 나타난 다음 MSD 태그된 스트렙타비딘으로 검출하고 판독 완충액을 첨가하였다. 안티피린의 농도는 HPLC 검증을 사용하여, 액체-액체 추출 후 260 nm의 UV 검출로 결정하였다. 14 건의 실험에서 안티피린에 대한 평균 태아 전달율은 41±2.8%였다. 14 건의 실험에서 N027에 대한 평균 태아 전달율은 0.0027±0.0021%로 매우 낮은 전달 수준을 나타냈다. 결과는 N027이 태아 노출을 일으키지 않고 임신한 환자를 치료하는 방법에 사용될 수 있음을 시사한다.

[0576] 다른 구현예

[0577] 본 개시는 특정 구현예를 기술하였지만, 본 개시는 추가의 변형이 가능하고, 일반적으로 본 출원은, 본 개시의 원리를 따르고 본 개시가 속하는 업계 내에서 공지되었거나 통상적인 관행에 속하며 상기 제시된 본질적 특징에 적용될 수 있는 본 개시로부터의 이러한 변경을 포함하는, 본 개시의 임의의 변경, 사용 또는 응용을 포함하도록 의도됨을 이해할 것이다.

[0578] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특히 및 특허 출원은, 마치 각각의 개별적인 간행물, 특히 또는 특허 출원이 그 전체가 참조로서 통합되도록 구체적으로 및 개별적으로 표시된 것과 같은 정도로, 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다.

[0579]

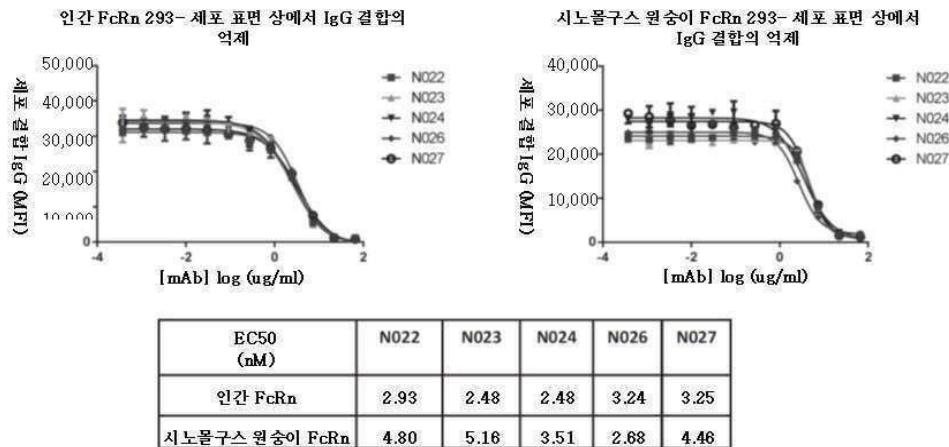
기타 구현예는 다음 청구 범위에 포함된다.

도면

도면1

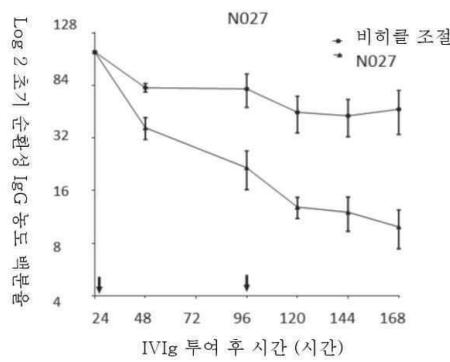
IgG 경쟁

항-FcRn mAbs 가 pH 6.0에서 FcRn에 결합하는 IgG(Fc)에 대해 효과적으로 경쟁함

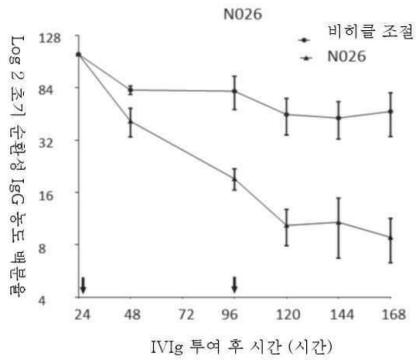


도면2

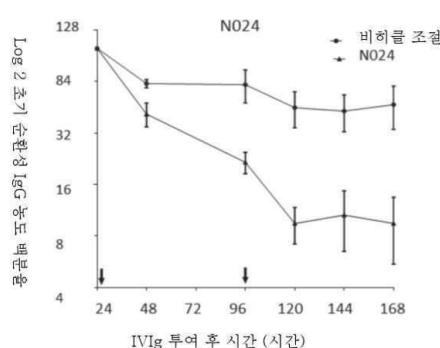
인간 IgG 이화 작용



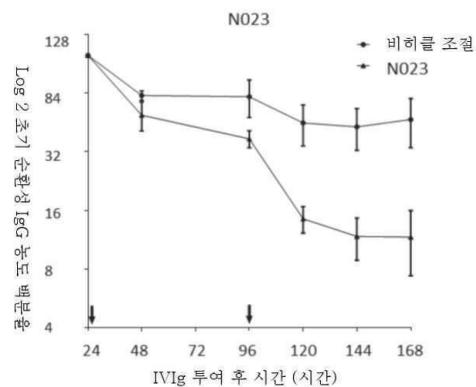
인간 IgG 이화 작용



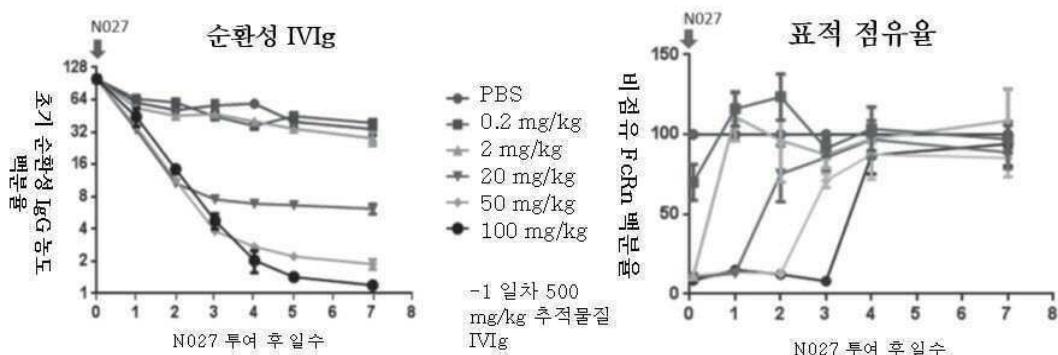
인간 IgG 이화 작용



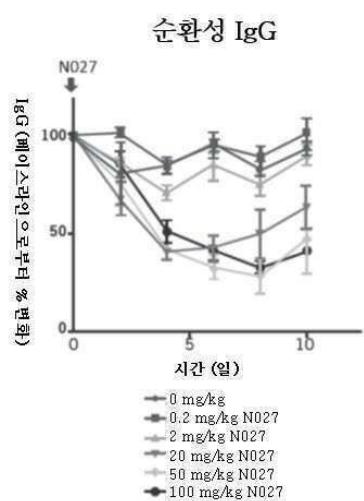
인간 IgG 이화 작용



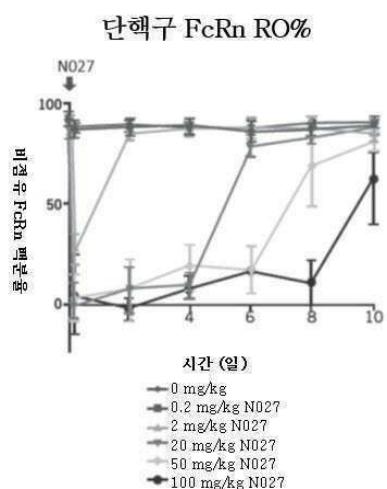
도면3



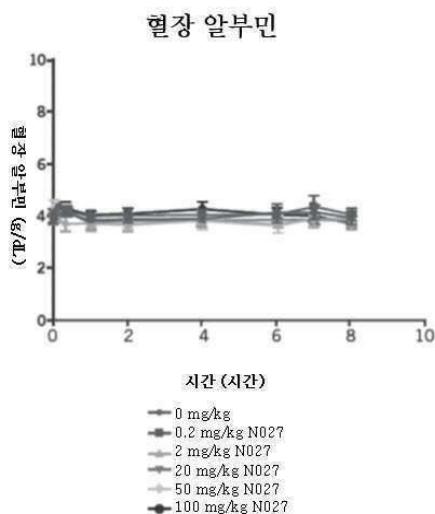
도면4a



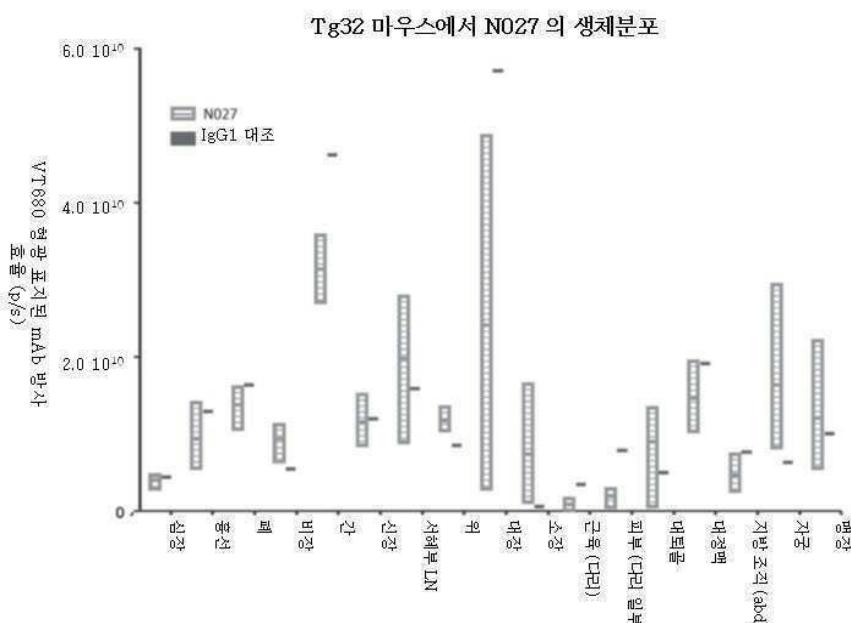
도면4b



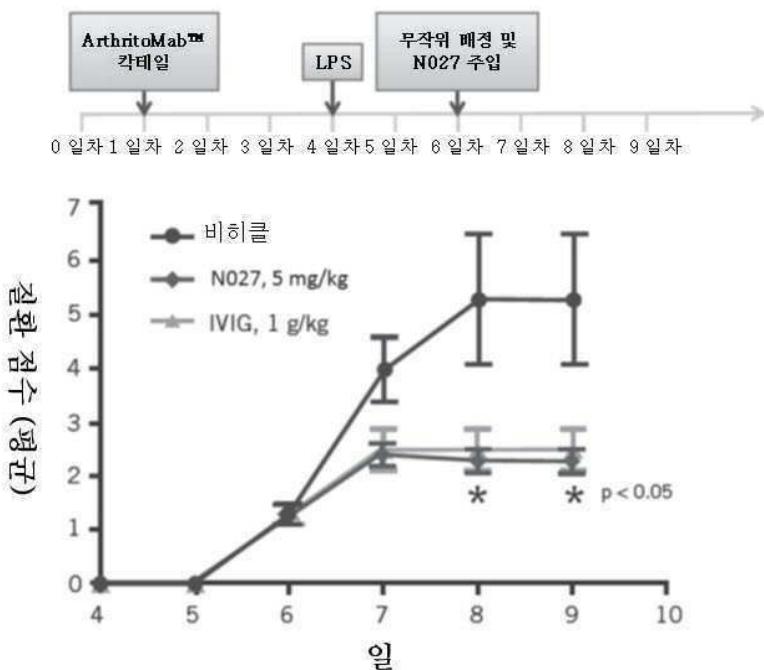
도면4c



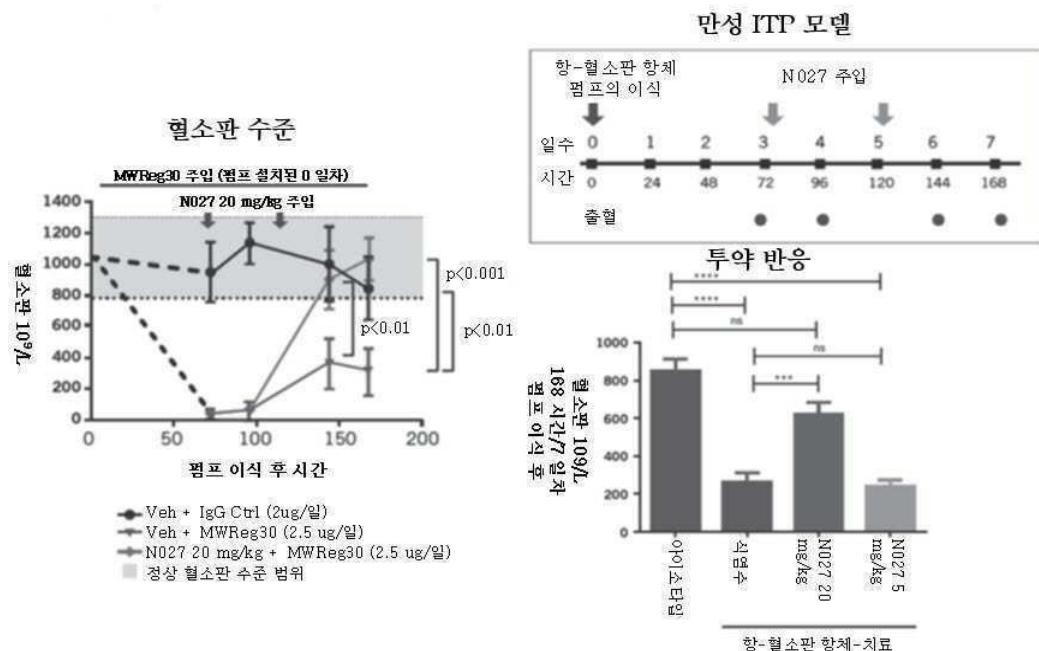
도면5



도면6

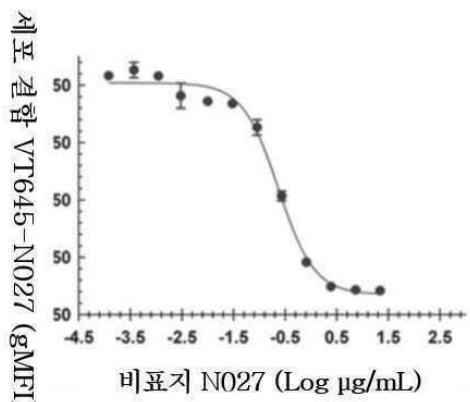


도면7



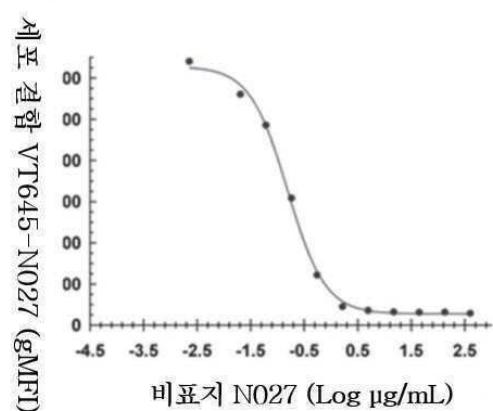
도면8a

대동맥 내피 세포



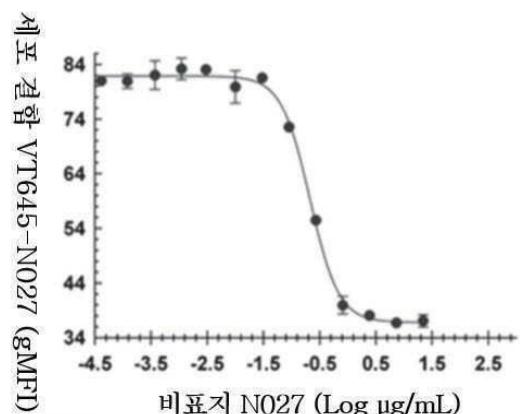
도면8b

정맥 내피 세포



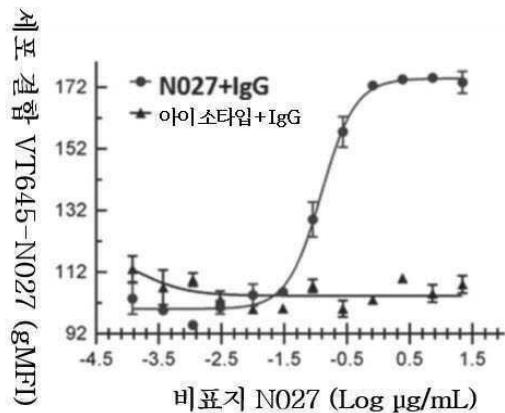
도면8c

태반 영양 아층



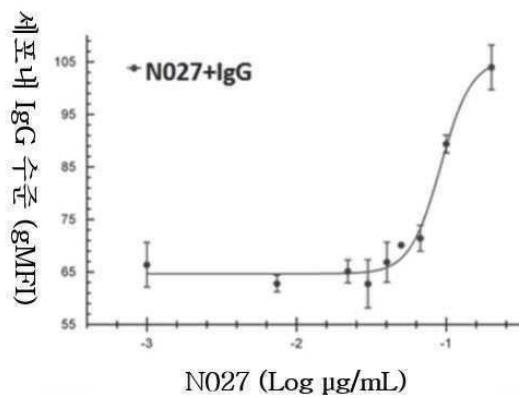
도면9a

태반 영양 아종



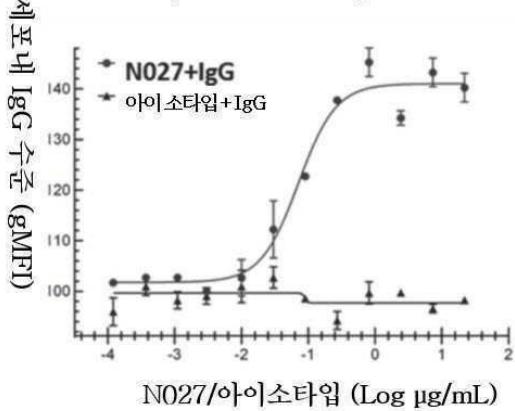
도면9b

정맥 내피 세포

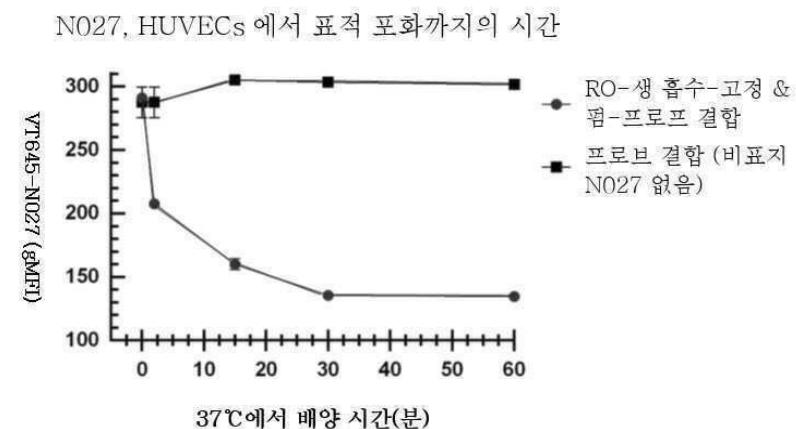


도면9c

태반 영양 아종

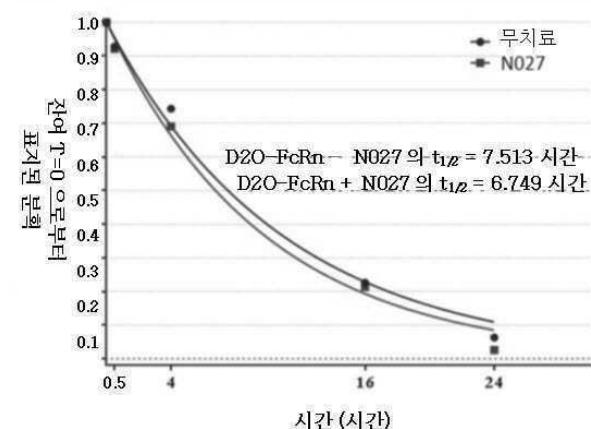


도면10



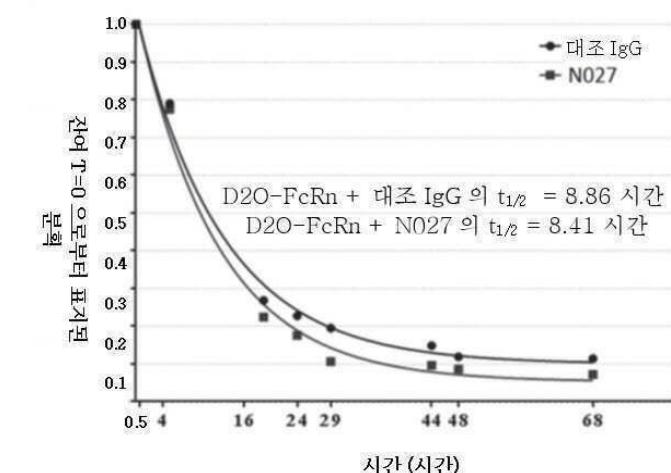
도면11a

내피 세포

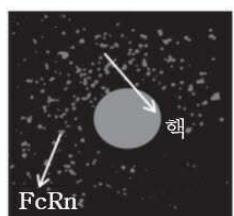


도면11b

흉모상 영양 아층 세포



도면 12a



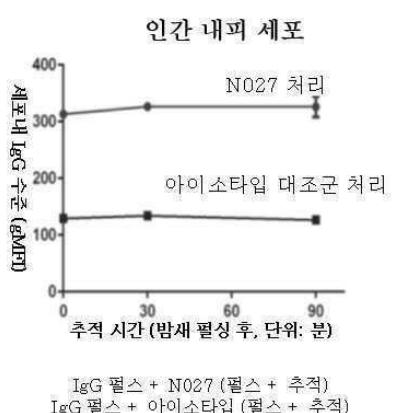
내피 세포

도면 12b

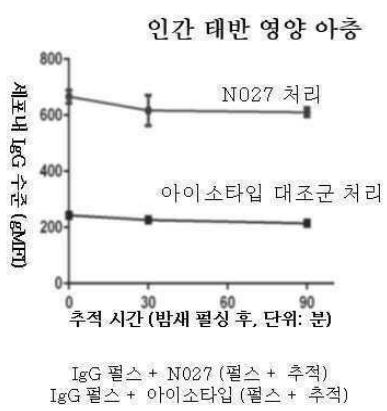


응모상 영양 아종 세포

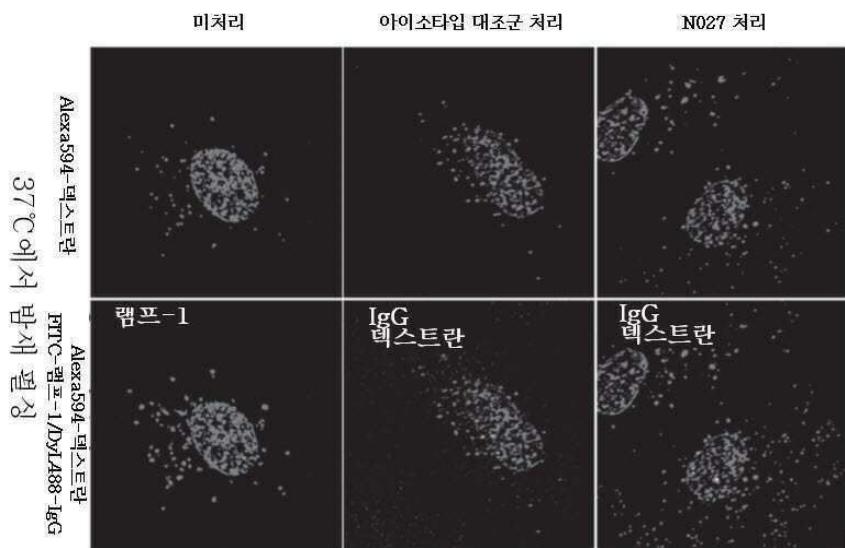
도면 13a



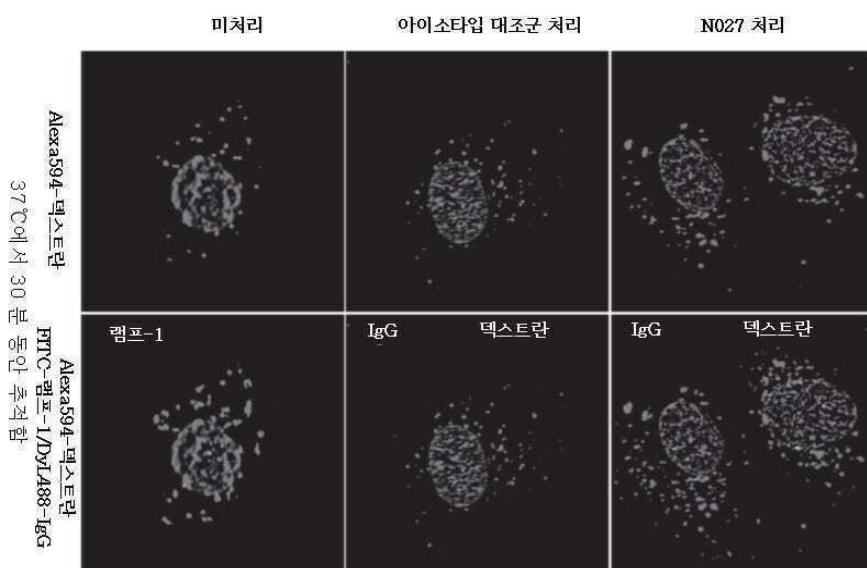
도면 13b



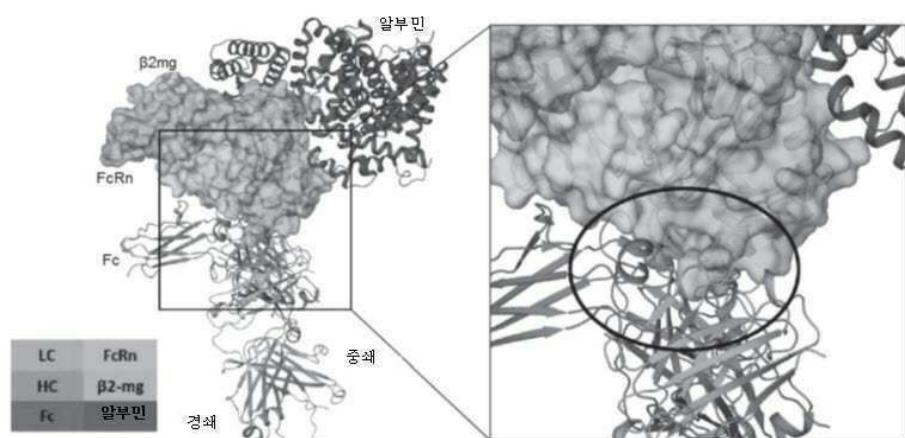
도면 13c



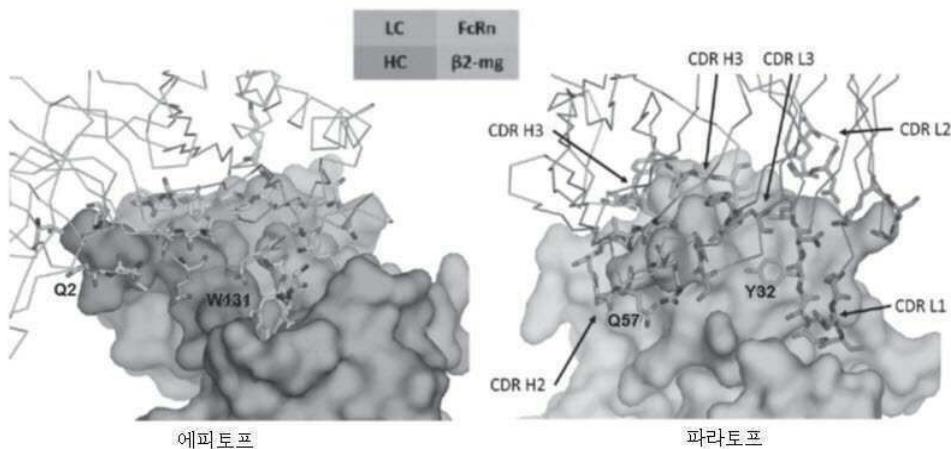
도면 13d



도면 14



도면15



도면16

>FcRn-6xHis 사슬 A (서열 번호 30)

```

AESHLSSLYHLTAVSSPAPGTPAFVSGWLGPPQQLSYNSLRGEAEPCGAWVWENQVSWY
WEKETTDLRIKEKLFLLEAFWQWQWQTLQGLLCELPDNTSVPTAKFAWQWQWQEFMNF
DLKQWQWQWGTWGQWQWQWPEALWQWQWQISDRWQQQDKAANKELTFLLFSCPWQWQWQHLREHWQWQWQGRGNLEWKEPP
SMRLKARWQWQWQRpssWQWQWQFSVLTCSAFSYWQWQWQPELQLRFLRNGLAAGTQGQDFGPNSDGSFWQWQWQHASSL
TVKSGDEHHYCCIVQHAGLAQPLRVELESWQWQWQPAKSSHWQWQWQHHHHHH

```

결정 구조-결정된 에피토프는
강조된-FcRn 입> β 2-마이크로 글루불린 사슬 B (서열 번호 31)

```

WQWQWQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFWQWQWQSDIEVDWQWQWQDLWQWQWQngWQWQWQeRIEKVEHSDLWQWQWQFSKDW
SFYLLYYTEWQWQWQTFPTEKWQWQWQDeWQWQWQYaWQWQWQCrWQWQWQVWQWQWQNHWQWQWQTLWQWQWQSpWQWQWQKWQWQWQDRDM

```

결정 구조-결정된 에피토프는
강조된- β 2-m 입

>N027 Fab_HC 사슬 H (서열 번호 32)

```

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFWQWQWQMGWVRQAPGKGLEWVSWQWQWQIGAEGWQWQWQTY
ADSVKGRFTWQWQWQRDNSKNTWQWQWQLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWQWQWQGDWQWQWQYWGQGTWQWQWQMTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKWQWQWQSTSGWQWQWQTAALGCLVKDYFWQWQWQPEPVTVWQWQWQWSNWQWQWQGTSGWQWQWQLVTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPWQWQWQPSNTKVDKKWQWQWQVEPKSCD

```

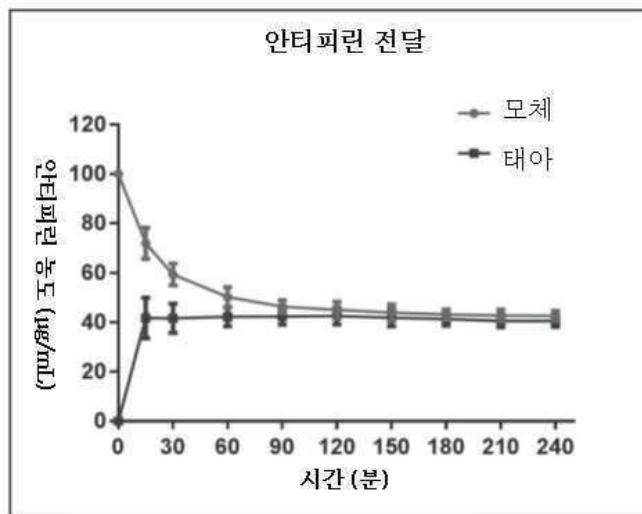
결정 구조-결정된 에피토프는
강조된-HC 입

>N027 Fab_LC 사슬 L (서열 번호 33)

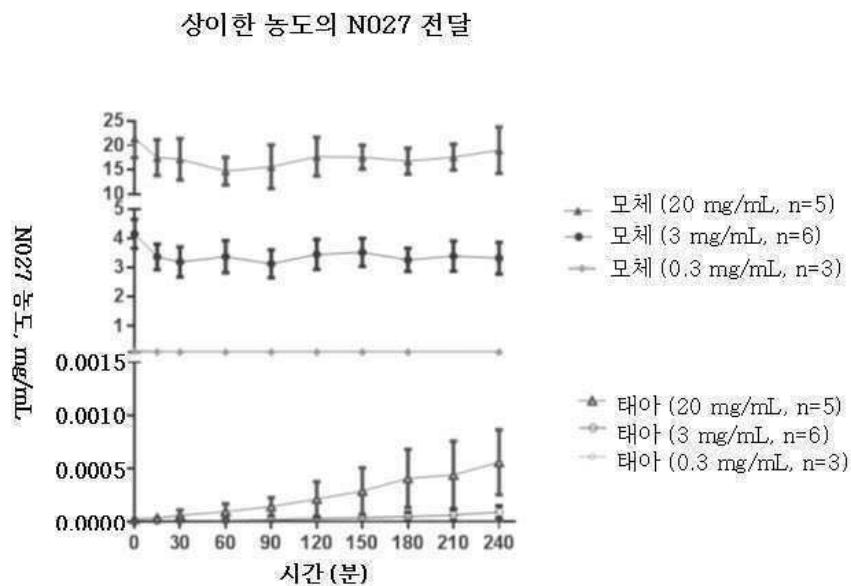
```

QSALTQPASVSGSPGQWQWQWQSITISCTGTGWQWQWQIVGWQWQWQSYWQWQWQVWQWQWQQHPGKAPKLMWQWQWQYWQWQWQRPWQWQWQSGV
SNRFSGSWQWQWQSGNTASLTISGLQAEDEADYYCWQWQWQSSWQWQWQIVWQWQWQFGTGTWQWQWQKTVWQWQWQVLGQWQWQWQPKWQWQWQAAWQWQWQPSVT
LFPWQWQWQPSSEELQWQWQWQANKATLWQWQWQVLWQWQWQCLWQWQWQISWQWQWQDFYWQWQWQPWQWQWQgWQWQWQaWQWQWQVWQWQWQAWQWQWQWWQWQWQKWQWQWQADWQWQWQssWQWQWQpvWQWQWQkaWQWQWQGWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTWQWQWQPSWQWQWQKWQWQWQSWQWQWQNWQWQWQNKWQWQWQYWQWQWQAWQWQWQSWQWQWQCWQWQWQTWQWQWQEWQWQWQSCWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQKWQWQWQTWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQSWQWQWQTWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQWQVWQWQWQEWQWQWQTEWQWQWQCWQWQWQEWQWQWQCSWQWQWQVWQWQWQgWQWQWQeWQWQWQstWQWQW</
```

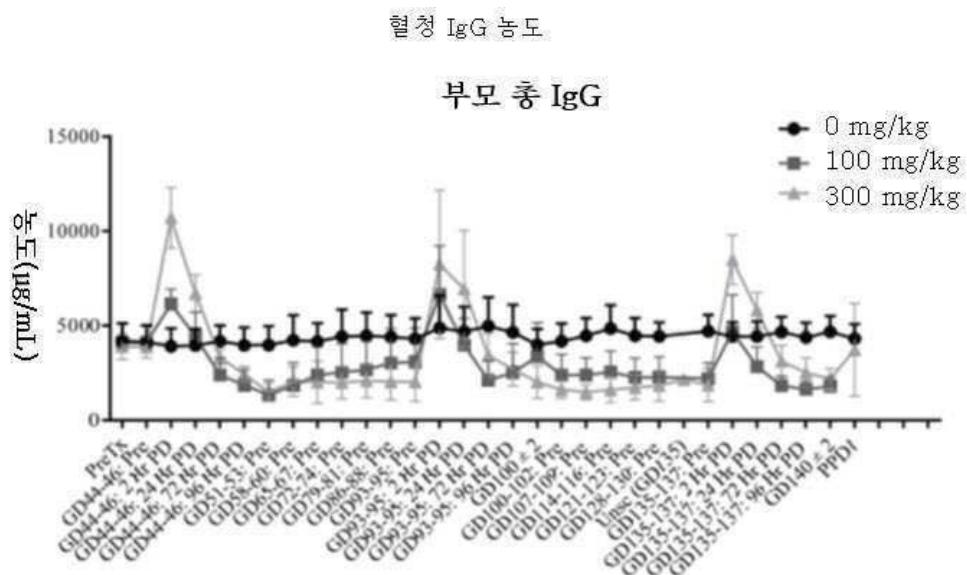
도면17



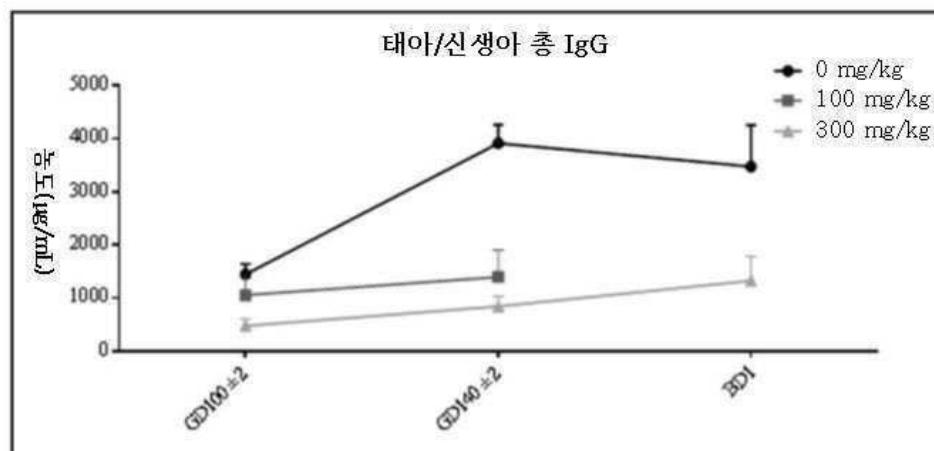
도면18



도면19



도면20



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MOMENTA PHARMACEUTICALS, INC.

<120> FCRN ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 14131-0156W01

<150> US 62/368,803

<151> 2016-07-29

<150> US 62/368,770

<151> 2016-07-29

<160> 62

<170> Kopatent In 1.7

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Ile Tyr Val

1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Asp Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Asn Tyr Ala Met Gly

1 5
 <210> 7
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7

Ser Ile Gly Ser Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10
 <210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10
 <210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 9

Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10
 <210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 10

Ser Ile Gly Ala Ser Gly Gly Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, Ser, Thr,

Cys, His, Tyr, Asn, or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, or Pro

<400> 12

Xaa Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Xaa Val Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, Gln, Asp or Glu

<400> 13

Gly Asp Xaa Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, Ser, Thr, Cys, His, Tyr, Asn, or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, or Pro

<400> 14

Xaa Ser Tyr Xaa Gly Ser Gly Ile Tyr Val

1 5 10

<210> 15

<211> 5

<

212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, Gln, Asp or Glu

<400> 15

Xaa Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, Ser, Thr, Cys, His, Tyr, Asn, or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ser, or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His, Lys, or Arg

<400> 16

Xaa Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, His, Lys, or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Ser, Asp, Gln, or His

<400> 17

Leu Ala Xaa Xaa Asp Ser Tyr

1 5

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ser, or Ala

<400> 18

Xaa Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 216

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Gly Ile Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130	135	140	
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys			
145	150	155	160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr			
165	170	175	
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His			
180	185	190	
Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys			
195	200	205	
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
210	215		
<210> 20			
<211> 445			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 20			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr			
20	25	30	
Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Trp Val			
35	40	45	
Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val			
100	105	110	
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
115	120	125	

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

370	375	380	
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
385	390	395	400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
405	410	415	
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
420	425	430	
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
435	440	445	
<210> 21			
<211> 445			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 21			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
20	25	30	
Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val			
100	105	110	
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
115	120	125	
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
130	135	140	

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 22

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165	170	175
-----	-----	-----

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180	185	190
-----	-----	-----

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195	200	205
-----	-----	-----

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210	215	220
-----	-----	-----

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245	250	255
-----	-----	-----

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260	265	270
-----	-----	-----

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

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

355	360	365
-----	-----	-----

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

370	375	380
-----	-----	-----

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

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 23

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ala Ser Gly Gly Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 24

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
320		
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
400		
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
405	410	415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Lys Gln Gly Thr Trp Gly Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu

1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Phe Lys Ala Leu Gly Gly Lys Gly Pro Tyr Thr Leu

1 5 10

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys Gln Gly Thr

1 5 10

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Trp Gly Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu

1 5

<210> 30

<211> 280

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Ala Glu Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr His Leu Thr Ala Val Ser Ser

1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly Thr Pro Ala Phe Trp Val Ser Gly Trp Leu Gly Pro

20 25 30

Gln Gln Tyr Leu Ser Tyr Asn Ser Leu Arg Gly Glu Ala Glu Pro Cys

35 40 45

Gly Ala Trp Val Trp Glu Asn Gln Val Ser Trp Tyr Trp Glu Lys Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Gly Gly Lys Gly Pro Tyr Thr Leu Gln Gly Leu Leu Gly Cys

85 90 95

Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Ser Val Pro Thr Ala Lys Phe Ala Leu

100 105 110

Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys Gln Gly Thr Trp Gly

115 120 125

Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu Ala Ile Ser Gln Arg Trp Gln Gln Gln

130 135 140

Asp Lys Ala Ala Asn Lys Glu Leu Thr Phe Leu Leu Phe Ser Cys Pro

145 150 155 160

His Arg Leu Arg Glu His Leu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Leu Glu Trp

165 170 175

Lys Glu Pro Pro Ser Met Arg Leu Lys Ala Arg Pro Ser Ser Pro Gly

180 185 190

Phe Ser Val Leu Thr Cys Ser Ala Phe Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu

195 200 205

Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu Ala Ala Gly Thr Gly Gln Gly

210 215 220

Asp Phe Gly Pro Asn Ser Asp Gly Ser Phe His Ala Ser Ser Ser Leu

225 230 235 240

Thr Val Lys Ser Gly Asp Glu His His Tyr Cys Cys Ile Val Gln His

245 250 255

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

260 265 270

Ser Ser His His His His His

275 280

<210> 31

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu

1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro

20 25 30

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

35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu

50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys

65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp

85 90 95

Arg Asp Met

<210> 32

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Ala Ile Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
<210> 33		
<211> 216		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 33		
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
1	5	10
15		
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr		
20	25	30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
35	40	45
Met Ile Tyr Gly Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe		
50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu		
65	70	75
80		
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser		
85	90	95
Gly Ile Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln		
100	105	110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu		
115	120	125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr		
130	135	140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys		
145	150	155
160		
Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr		
165	170	175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His		
180	185	190

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195

200

205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

215

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 34

Val Gly Xaa Tyr Asn Leu

1 5

<210> 35

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Gly Asp Ser Glu

1

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Tyr Ala Gly Ser Gly Ile Tyr

1 5

<210> 37

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Thr Tyr Ala

1

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 39

Ser Ile Xaa Ala Ser Xaa Ser Gln Xaa Arg

1 5 10

<210> 40

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Leu Ala Ile

1

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Thr Ile Gly Ser Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 42

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Ser Ile Gly Ala Ser Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Thr Ile Gly Ala Ser Gly Ala Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ser, or Ala

<400> 44

Ser Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 45

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, Ser, Thr,
Cys, His, Tyr, Asn, or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ser, or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His, Lys, or Arg

<400> 45

Ser Ile Gly Xaa Ser Gly Xaa Gln Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Thr Ile Gly Ala Ser Gly Gly Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

1 5 10

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu

1 5

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, Ser, Thr, Cys, His, Tyr, Asn, or Gln

<400> 48

Xaa Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 49

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, or Pro

<400> 49

Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Xaa Val Ser

1 5 10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<

222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, or Gln

<400> 50

Gly Asp Xaa Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, Gln, Asp or Glu

<400> 51

Gly Asp Ser Xaa Arg Pro Ser

1 5

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, Ser, Thr,

Cys, His, Tyr, Asn, or Gln

<400> 52

Xaa Ser Tyr Ala Gly Ser Gly Ile Tyr Val

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, or Pro

<400> 53

Ser Ser Tyr Xaa Gly Ser Gly Ile Tyr Val

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, His, Lys, or

Arg

<400> 54

Leu Ala Xaa Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Ser, Asp, Gln, or His

<400> 55

Leu Ala Ile Xaa Asp Ser Tyr

1 5

<210> 56

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Lys Ser Gly

1

<210> 57

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, or Pro

<400> 57

Val Gly Xaa Tyr Asn Xaa

1 5

<210> 58

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, Gln, Asp or Glu

<400> 58

Gly Asp Xaa Xaa

1

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, or Pro

<400> 59

Tyr Xaa Gly Ser Gly Ile Tyr

1 5

<210> 60

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser, Thr, Cys, His, Met, Tyr, Trp, Asn, Gln, Asp or Glu

<400> 60

Xaa Tyr Ala

1

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, Ser, Thr, Cys, His, Tyr, Asn, or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, His, Lys, or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(9)..(9)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 61

Xaa Ile Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Gln Xaa Arg

1 5 10

<210> 62

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Met, Trp, Val, Pro, His, Lys, or Arg

<400> 62

Leu Ala Xaa

1