



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월07일

(11) 등록번호 10-2405278

(24) 등록일자 2022년05월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61P 3/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2018-7032416
(22) 출원일자(국제) 2017년04월21일
심사청구일자 2020년04월20일
(85) 번역문제출일자 2018년11월08일
(65) 공개번호 10-2019-0003561
(43) 공개일자 2019년01월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/028952
(87) 국제공개번호 WO 2017/185037
국제공개일자 2017년10월26일
(30) 우선권주장
62/326,313 2016년04월22일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W01996012805 A1
US19985811245 A1

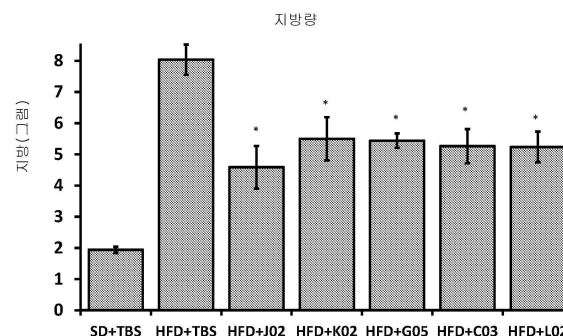
(73) 특허권자
악셀레론 파마 인코포레이티드
미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 시드니 스트리트 128
아디렙 엘엘씨
미국 뉴햄프셔 레바논 루센트 드라이브 7 (우편번호: 03766)
(72) 발명자
크노프, 존
미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코포레이티드 내
벨크, 조나단
미국 02139 매사추세츠주 캠프리지 시드니 스트리트 128 아디렙 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 **ALK7 결합 단백질 및 이들의 용도****(57) 요약**

본 발명은 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체, 조성물, 그리고 ALK7-결합 단백질을 만들기 위한 방법을 제공한다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 활성을 저해하거나 또는 길항작용한다. 이에 더하여, 본 발명은 과체중, 비만, 당뇨병, 과체중, 비만, 2형 당뇨병 및 이들의 연관된 질환; 대사 장애, 그리고 ALK7을 표적으로 함으로써 치료되거나, 예방되거나 또는 개선될 수 있는 다른 질환 또는 장애를 진단하고 치료하기 위한 조성물과 방법을 제공한다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

샤키, 나단, 제이.

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 128 아디맵 엘엘씨 내

쿠마, 라빈드라

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코포레이티드 내

그린버그, 아시아

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코포레이티드 내

사코, 다이앤

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코포레이티드 내

캐스톤구아이, 로즐린

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코포레이티드 내

데이콘, 요시

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 시드니 스트리트 128 악셀레론 파마 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 한 세트의 CDR을 포함하는 단리된 ALK7-결합 단백질:

- (a)
 - (i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iv) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (v) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (vi) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (b)
 - (i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iv) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (v) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (vi) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (c)
 - (i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (d)
 - (i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iv) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (v) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (vi) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (e)
 - (i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고;
 - (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함함; 또는

- (f) (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (g) (i) VH-CDR1은 서열 번호:156의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:157의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (h) (i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:163의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:164의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:168의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:169의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (i) (i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (j) (i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함함; 또는
- (k) (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함함; 또는

- (l) (i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함함;

상기 단백질은 ALK7에 결합함.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 한 세트의 CDR을 포함하는 ALK7-결합 단백질:

- (i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함함.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 한 세트의 CDR을 포함하는 ALK7-결합 단백질:

- (i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고;
- (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고;
- (iv) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고;
- (v) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고;
- (vi) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함함.

청구항 4

제1항에 있어서, CDR은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL) 쌍을 포함하는 ALK7-결합 단백질:

- (a) (i) 서열 번호:128의 VH 서열, 및
- (ii) 서열 번호:135의 VL 서열;
- (b) (i) 서열 번호:117의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:124의 VL 서열;
- (c) (i) 서열 번호:105의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:110의 VL 서열;
- (d) (i) 서열 번호:140의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:148의 VL 서열;
- (e) (i) 서열 번호:91의 VH 서열; 및

- (ii) 서열 번호:98의 VL 서열;
- (f) (i) 서열 번호:4의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:13의 VL 서열;
- (g) (i) 서열 번호:152의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:98의 VL 서열;
- (h) (i) 서열 번호:159의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:110의 VL 서열;
- (i) (i) 서열 번호:166의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:171의 VL 서열;
- (j) (i) 서열 번호:22의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:31의 VL 서열;
- (k) (i) 서열 번호:40의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:49의 VL 서열; 및
- (l) (i) 서열 번호:58의 VH 서열; 및
- (ii) 서열 번호:67의 VL 서열;

상기 단백질은 ALK7에 결합함.

청구항 5

제4항에 있어서, VH 및 VL 쌍이 서열 번호:128의 VH 서열, 및 서열 번호:135의 VL 서열인 ALK7-결합 단백질.

청구항 6

제4항에 있어서, VH 및 VL 쌍이 서열 번호:117의 VH 서열, 및 서열 번호:124의 VL 서열인 ALK7-결합 단백질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 활성을 길항작용하는 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, ALK7-결합 단백질은 지방 세포에서 지질분해를 증가시키는 ALK7-결합 단백질.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 단백질은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질:

- (a) 하나 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체, 및 하나 이상의 TGF-베타 상과 리간드를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킴;
- (b) ALK7에 결합에 대해 하나 이상의 유형 II 수용체와 경쟁함;
- (c) ALK7에 결합에 대해 하나 이상의 TGF-베타 상과 리간드와 경쟁함;
- (d) 하나 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시킴;
- (e) 하나 이상의 TGF-베타 리간드의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체를 발현하는 세포에서 Smad 의 인산화를

감소시킴;

(f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합함 (BIACORE® 분석에 의해 결정될 때); 및

(g) ALK7, 공동수용체, 그리고 하나 이상의 TGF-베타 상과 리간드를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킴.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, ALK7-결합 단백질은 지방 세포에서 글리세롤 생산을 증가시키는 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하는 항체인 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질.

청구항 12

제11항에 있어서, 항체는 단일클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 이중특이적 항체, 다중특이적 항체, 또는 ALK7-결합 항체 단편인 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질.

청구항 13

제12항에 있어서, ALK7-결합 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질.

청구항 14

제12항에 있어서, 항체는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 중쇄 면역글로불린 불변 도메인을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질:

- (a) 인간 IgA 불변 도메인;
- (b) 인간 IgD 불변 도메인;
- (c) 인간 IgE 불변 도메인;
- (d) 인간 IgG1 불변 도메인;
- (e) 인간 IgG2 불변 도메인;
- (f) 인간 IgG3 불변 도메인;
- (g) 인간 IgG4 불변 도메인; 및
- (h) 인간 IgM 불변 도메인.

청구항 15

제11항에 있어서, 항체는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 경쇄 면역글로불린 불변 도메인을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질:

- (a) 인간 Ig 카파 불변 도메인; 및
- (b) 인간 Ig 람다 불변 도메인.

청구항 16

제11항에 있어서, 항체는 인간 IgG1 중쇄 불변 도메인 및 인간 람다 경쇄 불변 도메인을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 ALK7-결합 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 단리된 핵산 분자 또는 핵산 분자의

세트.

청구항 18

제17항에 따른 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 19

제17항의 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포.

청구항 20

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 ALK7-결합 단백질을 만드는 방법에 있어서, ALK7-결합 단백질을 생산하기 적합한 조건 하에 제1항 내지 제6항에 따른 ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 단리된 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제20항의 방법을 이용하여 생산된 ALK7-결합 단백질.

청구항 22

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 ALK7-결합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물로서, 비만; 과체중; 인슐린 저항성; 대사 증후군 및 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증, 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤; 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 죽상경화증; 동맥경화증 및 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병; 췌장염; 다낭성 난소 증후군; 상승된 요산 수준; 혈색소증 (철분 과부하); 흑색극세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 및 암; 으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 하나 이상의 질환 또는 장애를 치료하고/하거나 개선하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, ALK7 결합 단백질은 표지화 기 또는 작동체 기를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 작동체 기는 방사성 동위원소, 방사성 핵종, 독소, 치료적 작용제 및 화학요법 작용제로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, ALK7 활성을 감소시키는 데 사용하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 언급
- [0002] 본 출원과 함께 제출된 ASCII 텍스트 파일 3174.004PC01_SeqList.ST25txt (크기: 72,898 바이트; 그리고 작성 일자: 2017년 4월 21일)로 전자적으로 제출된 서열 목록의 내용은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

배경 기술

- [0003] 배경
- [0004] 과체중 및 비만은 미국 및 전 세계 여러 국가에서 전염병 수준에 도달하였는데, 모든 연령, 인종 및 민족 사이에서, 그리고 남성 및 여성 둘 모두에서 증가하고 있다. 과체중 및 비만은 또한, 일상 활동 및 생활양식을 파괴하는 다른 질환 또는 장애와 연관된다. 비만은 다른 질환과 장애, 예를 들면, 2형 당뇨병, 염증, 그리고 심혈관 질환, 폐 질환, 지방간 질환, 신경학적 질환, 간 질환 및 신장병에 대한 심각한 위험 요인으로서 인식된다.
- [0005] 2형 당뇨병은 유사하게, 전염병 수준에 도달한 만성, 진행성 질환이다. II형 당뇨병에 대한 확립된 치료법은 없지만, 상기 질환의 필연적인 결과를 지연시키거나 또는 경감하려고 시도하는 다양한 인식된 치료법이 있다. 2형 당뇨병은 초기에, 그 중에서도 특히 비만한 개체에서, 식이 조절 및 운동에 의해, 그리고 체중 감소에 의해 치료된다. 임상상을 향상시키는 체중 감소의 양은 때때로 근소하다 (가령, 4.4 내지 11 lbs.); 이것은 아마도, 지방 조직 활성의 불량하게 이해된 양상, 예를 들면, 화학적 신호전달 (특히, 복부 장기 내에서 및 주변에서 내장 지방 조직에서)에 기인한다.
- [0006] 전술한 내용에 비추어, 과체중, 비만 및 2형 당뇨병 전염병을 제어하고 치료하기 위한 새로운 치료법이 요구된다. 본 발명의 목적은 ALK7-결합 단백질을 제공하고, 그리고 과체중, 비만, 2형 당뇨병 및 이들의 연관된 질환; 대사 장애, 그리고 ALK7을 표적으로 함으로써 치료되거나, 예방되거나 또는 개선될 수 있는 다른 질환 또는 장애의 진단과 치료, 예방 및/또는 개선에서 이들의 용도를 제공하는 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 짧은 요약
- [0008] 본 발명은 ALK7-결합 단백질 및 ALK7-결합 단백질을 이용하는 방법을 제공한다. 특정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 하나 또는 그 이상의 동계 ALK7 리간드 및/또는 하나 또는 그 이상의 동계 ActRI 수용체에 ALK7의 결합을 저해하거나 또는 차단할 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7, 그리고 ActRII 수용체 (ActRIIA 또는 ActRIIB) 및 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B, 또는 Nodal의 다합체화를 저해하거나 또는 차단할 수 있다. 본 발명은 또한, ALK7 발현 및/또는 상승된 ALK7-매개된 신호전달과 연관된 질환 또는 장애의 진단, 또는 치료, 예방 및/또는 개선을 위해 ALK7-결합 단백질을 이용하는 방법을 제공한다. 이런 질환 또는 장애는 과체중, 비만 (가령, 복부 비만); 인슐린 저항성; 대사 증후군 및 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 예를 들면, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증 (가령, 간 염증 및/또는 지방 조직의 염증), 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤 (가령, 높은 LDL 수준 및 고콜레스테롤혈증); 심혈관 질환, 예를 들면, 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 불규칙한 피브리용해, 죽상경화증; 동맥경화증 및 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병 (가령, 신병증); 췌장염; 다낭성 난소 증후군; 상승된 요산 수준; 혈액색증 (철분 과부하); 흑색극세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 그리고 암 (가령, 골수종 (가령, 다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수의 골수종), 또는 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 또는 결장 암); 그리고 상기 질환 또는 장애 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 과도한 체중 (가령, 체질량 지수 (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), 또는 너무 많은 체지방과 연관된 다른 장애/질환을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본 발명은 또한, 제한 없이, 길항제 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항체를 이용하여, 체중을 감소시키기 위한 (가령, 체중 감소를 증진하기 위한) 방법, 그리고 체중 증가를 감소시키기 위한 (가령,

체중 증가를 예방하기 위한) 방법을 제공한다.

- [0009] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합한다. 추가 구체예에서, 제공된 ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 ActRIIA 또는 ActRIIB와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.
- [0010] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 상보성 결정 영역 (CDR): 중쇄 가변 영역 (VH)-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, 경쇄 가변 영역 (VL)-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 표 1A에서 개시된 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL) 쌍 내에 존재한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 (a) 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열; (b) 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열; (c) 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열; 그리고 (d) 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열로 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍으로 존재하는 한 세트의 CDR을 포함한다.
- [0011] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 상보성 결정 영역 (CDR): 중쇄 가변 영역 (VH)-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, 경쇄 가변 영역 (VL)-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL) 쌍 내에 존재한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 (a) 서열 번호:152의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열; (b) 서열 번호:159의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열; 그리고 (c) 서열 번호:166의 VH 서열 및 서열 번호:171의 VL 서열로 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍으로 존재하는 한 세트의 CDR을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 (a) 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열; (b) 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열; (c) 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열; (d) 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열; 그리고 (e) 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열로 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍으로 존재하는 한 세트의 CDR을 포함한다.
- [0012] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고; (iii)

VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0013] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함하고; (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (e)(i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0014] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0015] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

호:97의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함하고; (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (e)(i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0016] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:4에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:13에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (b)(i) 서열 번호:22 또는 132에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:31에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (c)(i) 서열 번호:40에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:49에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 (d)(i) 서열 번호:58에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:67에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0017] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:91에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:98에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (b)(i) 서열 번호:105 또는 132에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:110에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (c)(i) 서열 번호:117에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:124에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (d)(i) 서열 번호:128에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:135에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 (e)(i) 서열 번호:140에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:148에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0018] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:40 또는 58의 VH 서열 및 서열 번호:49 또는 67의 VL 서열을 내포하는 VH 및 VL을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0019] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0020] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0021] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0022] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

- [0023] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.
- [0024] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.
- [0025] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.
- [0026] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.
- [0027] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열을 포함하는 VH 및 VL 쌍을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.
- [0028] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:4로 구성된 군에서 선택되는 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:13의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (b)(i) 서열 번호:22의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:31의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (c)(i) 서열 번호:40의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:49의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 (d)(i) 서열 번호:58의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:67의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.
- [0029] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:91로 구성된 군에서 선택되는 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:98의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (b)(i) 서열 번호:105의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:110의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (c)(i) 서열 번호:117의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:124의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (d)(i) 서열 번호:128의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:135의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 (e)(i) 서열 번호:140의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:148의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.
- [0030] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하는 항체이다. 추가 구체예에서, 항체는 단일클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 이중특이적 항체, 또는 다중특이적 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7-결합 항체 단편이다. 일부 구체예에서, 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂,

Fv, 디아바디, DART 및 단일 사슬 항체 분자 (가령, BiTE)로 구성된 군에서 선택되는 항체 단편이다.

[0031]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 20-113 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 20-113 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 하나 또는 그 이상의 ALK 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal)가 ALK7에 결합하는 것을 저해한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 20-113 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산에 접촉한다: (a) 서열 번호:85의 위치 21에서 Glu; (b) 서열 번호:85의 위치 22에서 Leu; (c) 서열 번호:85의 위치 23에서 Ser; (d) 서열 번호:85의 위치 24에서 Pro; (e) 서열 번호:85의 위치 25에서 Gly; (f) 서열 번호:85의 위치 26에서 Leu; (g) 서열 번호:85의 위치 27에서 Lys; (h) 서열 번호:85의 위치 28에서 Cys; (i) 서열 번호:85의 위치 29에서 Val; (j) 서열 번호:85의 위치 30에서 Cys; (k) 서열 번호:85의 위치 31에서 Leu; (l) 서열 번호:85의 위치 32에서 Leu; (m) 서열 번호:85의 위치 33에서 Cys; (n) 서열 번호:85의 위치 34에서 Asp; (o) 서열 번호:85의 위치 35에서 Ser; (p) 서열 번호:85의 위치 36에서 Ser; (q) 서열 번호:85의 위치 37에서 Asn; (r) 서열 번호:85의 위치 38에서 Phe; (s) 서열 번호:85의 위치 39에서 Thr; (t) 서열 번호:85의 위치 40에서 Cys; (u) 서열 번호:85의 위치 41에서 Gln; (v) 서열 번호:85의 위치 42에서 Thr; (w) 서열 번호:85의 위치 43에서 Glu; (x) 서열 번호:85의 위치 44에서 Gly; (y) 서열 번호:85의 위치 45에서 Ala; (z) 서열 번호:85의 위치 46에서 Cys; (aa) 서열 번호:85의 위치 47에서 Trp; (ab) 서열 번호:85의 위치 48에서 Ala; (ac) 서열 번호:85의 위치 49에서 Ser; (ad) 서열 번호:85의 위치 50에서 Val; (ae) 서열 번호:85의 위치 51에서 Met; (af) 서열 번호:85의 위치 52에서 Leu; (ag) 서열 번호:85의 위치 53에서 Thr; (ah) 서열 번호:85의 위치 54에서 Asn; (ai) 서열 번호:85의 위치 55에서 Gly; (aj) 서열 번호:85의 위치 56에서 Lys; (ak) 서열 번호:85의 위치 57에서 Glu; (al) 서열 번호:85의 위치 58에서 Gln; (am) 서열 번호:85의 위치 59에서 Val; (an) 서열 번호:85의 위치 60에서 Ile; (ao) 서열 번호:85의 위치 61에서 Lys; (ap) 서열 번호:85의 위치 62에서 Ser; (aq) 서열 번호:85의 위치 63에서 Cys; (ar) 서열 번호:85의 위치 64에서 Val; (as) 서열 번호:85의 위치 65에서 Ser; (at) 서열 번호:85의 위치 66에서 Leu; (au) 서열 번호:85의 위치 67에서 Pro; (av) 서열 번호:85의 위치 68에서 Glu; (aw) 서열 번호:85의 위치 69에서 Leu; (ax) 서열 번호:85의 위치 70에서 Asn; (ay) 서열 번호:85의 위치 71에서 Ala; (az) 서열 번호:85의 위치 72에서 Gln; (ba) 서열 번호:85의 위치 73에서 Val; (bb) 서열 번호:85의 위치 74에서 Phe; (bc) 서열 번호:85의 위치 75에서 Cys; (bd) 서열 번호:85의 위치 76에서 His; (be) 서열 번호:85의 위치 77에서 Ser; (bf) 서열 번호:85의 위치 78에서 Ser; (bg) 서열 번호:85의 위치 79에서 Asn; (bh) 서열 번호:85의 위치 80에서 Asn; (bi) 서열 번호:85의 위치 81에서 Val; (bj) 서열 번호:85의 위치 82에서 Thr; (bk) 서열 번호:85의 위치 83에서 Lys; (bl) 서열 번호:85의 위치 84에서 Thr; (bm) 서열 번호:85의 위치 85에서 Glu; (bn) 서열 번호:85의 위치 86에서 Cys; (bo) 서열 번호:85의 위치 87에서 Cys; (bp) 서열 번호:85의 위치 88에서 Phe; (bq) 서열 번호:85의 위치 89에서 Thr; (br) 서열 번호:85의 위치 90에서 Asp; (bs) 서열 번호:85의 위치 91에서 Phe; (bt) 서열 번호:85의 위치 92에서 Cys; (bu) 서열 번호:85의 위치 93에서 Asn; (bv) 서열 번호:85의 위치 94에서 Asn; (bw) 서열 번호:85의 위치 95에서 Ile; (bx) 서열 번호:85의 위치 96에서 Thr; (by) 서열 번호:85의 위치 97에서 Leu; (bz) 서열 번호:85의 위치 98에서 His; (ca) 서열 번호:85의 위치 99에서 Leu; (cb) 서열 번호:85의 위치 100에서 Pro; (cc) 서열 번호:85의 위치 101에서 Thr; (cd) 서열 번호:85의 위치 102에서 Ala; (ce) 서열 번호:85의 위치 103에서 Ser; (cf) 서열 번호:85의 위치 104에서 Pro; (cg) 서열 번호:85의 위치 105에서 Asn; (ch) 서열 번호:85의 위치 106에서 Ala; (ci) 서열 번호:85의 위치 107에서 Pro; (cj) 서열 번호:85의 위치 108에서 Lys; (ck) 서열 번호:85의 위치 109에서 Leu; (cl) 서열 번호:85의 위치 110에서 Gly; (cm) 서열 번호:85의 위치 111에서 Pro; (cn) 서열 번호:85의 위치 112에서 Met; 그리고 (co) 서열 번호:85의 위치 113에서 Glu. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 20-113 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산에 접촉하고: (a) 서열 번호:85의 위치 21에서 Glu; (b) 서열 번호:85의 위치 22에서 Leu; (c) 서열 번호:85의 위치 23에서 Ser; (d) 서열 번호:85의 위치 24에서 Pro; (e) 서열 번호:85의 위치 25에서 Gly; (f) 서열 번호:85의 위치 26에서 Leu; (g) 서열 번호:85의 위치 27에서 Lys; (h) 서열 번호:85의 위치 28에서 Cys; (i) 서열 번호:85의 위치 29에서 Val; (j) 서열 번호:85의 위치 30에서 Cys; (k) 서열 번호:85의 위치 31에서 Leu; (l) 서열 번호:85의 위치 32에서 Leu; (m) 서열 번호:85의 위치 33에서 Cys; (n) 서열 번호:85의 위치 34에서 Asp; (o) 서열 번호:85의 위치 35에서 Ser; (p) 서열 번호:85의 위치 36에서 Ser; (q) 서열 번호:85의 위치 37에서 Asn; (r) 서열 번호:85의 위치 38에서 Phe; (s) 서열 번호:85의 위치 39에서 Thr; (t) 서열 번호:85의 위치 40에서 Cys; (u) 서열 번호:85의 위치 41에서 Gln; (v) 서열 번호:85의 위치 42에서 Thr; (w) 서열 번호:85의 위치 43에서 Glu; (x) 서열 번호:85의 위치 44에서 Gly; (y) 서열 번호:85의 위치

치 45에서 Ala; (z) 서열 번호:85의 위치 46에서 Cys; (aa) 서열 번호:85의 위치 47에서 Trp; (ab) 서열 번호:85의 위치 48에서 Ala; (ac) 서열 번호:85의 위치 49에서 Ser; (ad) 서열 번호:85의 위치 50에서 Val; (ae) 서열 번호:85의 위치 51에서 Met; (af) 서열 번호:85의 위치 52에서 Leu; (ag) 서열 번호:85의 위치 53에서 Thr; (ah) 서열 번호:85의 위치 54에서 Asn; (ai) 서열 번호:85의 위치 55에서 Gly; (aj) 서열 번호:85의 위치 56에서 Lys; (ak) 서열 번호:85의 위치 57에서 Glu; (al) 서열 번호:85의 위치 58에서 Gln; (am) 서열 번호:85의 위치 59에서 Val; (an) 서열 번호:85의 위치 60에서 Ile; (ao) 서열 번호:85의 위치 61에서 Lys; (ap) 서열 번호:85의 위치 62에서 Ser; (aq) 서열 번호:85의 위치 63에서 Cys; (ar) 서열 번호:85의 위치 64에서 Val; (as) 서열 번호:85의 위치 65에서 Ser; (at) 서열 번호:85의 위치 66에서 Leu; (au) 서열 번호:85의 위치 67에서 Pro; (av) 서열 번호:85의 위치 68에서 Glu; (aw) 서열 번호:85의 위치 69에서 Leu; (ax) 서열 번호:85의 위치 70에서 Asn; (ay) 서열 번호:85의 위치 71에서 Ala; (az) 서열 번호:85의 위치 72에서 Gln; (ba) 서열 번호:85의 위치 73에서 Val; (bb) 서열 번호:85의 위치 74에서 Phe; (bc) 서열 번호:85의 위치 75에서 Cys; (bd) 서열 번호:85의 위치 76에서 His; (be) 서열 번호:85의 위치 77에서 Ser; (bf) 서열 번호:85의 위치 78에서 Ser; (bg) 서열 번호:85의 위치 79에서 Asn; (bh) 서열 번호:85의 위치 80에서 Asn; (bi) 서열 번호:85의 위치 81에서 Val; (bj) 서열 번호:85의 위치 82에서 Thr; (bk) 서열 번호:85의 위치 83에서 Lys; (bl) 서열 번호:85의 위치 84에서 Thr; (bm) 서열 번호:85의 위치 85에서 Glu; (bn) 서열 번호:85의 위치 86에서 Cys; (bo) 서열 번호:85의 위치 87에서 Cys; (bp) 서열 번호:85의 위치 88에서 Phe; (bq) 서열 번호:85의 위치 89에서 Thr; (br) 서열 번호:85의 위치 90에서 Asp; (bs) 서열 번호:85의 위치 91에서 Phe; (bt) 서열 번호:85의 위치 92에서 Cys; (bu) 서열 번호:85의 위치 93에서 Asn; (bv) 서열 번호:85의 위치 94에서 Asn; (bw) 서열 번호:85의 위치 95에서 Ile; (bx) 서열 번호:85의 위치 96에서 Thr; (by) 서열 번호:85의 위치 97에서 Leu; (bz) 서열 번호:85의 위치 98에서 His; (ca) 서열 번호:85의 위치 99에서 Leu; (cb) 서열 번호:85의 위치 100에서 Pro; (cc) 서열 번호:85의 위치 101에서 Thr; (cd) 서열 번호:85의 위치 102에서 Ala; (ce) 서열 번호:85의 위치 103에서 Ser; (cf) 서열 번호:85의 위치 104에서 Pro; (cg) 서열 번호:85의 위치 105에서 Asn; (ch) 서열 번호:85의 위치 106에서 Ala; (ci) 서열 번호:85의 위치 107에서 Pro; (cj) 서열 번호:85의 위치 108에서 Lys; (ck) 서열 번호:85의 위치 109에서 Leu; (cl) 서열 번호:85의 위치 110에서 Gly; (cm) 서열 번호:85의 위치 111에서 Pro; (cn) 서열 번호:85의 위치 112에서 Met; 그리고 (co) 서열 번호:85의 위치 113에서 Glu; 그리고 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal)가 ALK7에 결합하는 것을 저해한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 20-113 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고 지질분해 (가령, 백색 지방세포 및/또는 갈색 지방세포의 지질분해)를 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 20-113 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산에 접촉하고: (a) 서열 번호:85의 위치 21에서 Glu; (b) 서열 번호:85의 위치 22에서 Leu; (c) 서열 번호:85의 위치 23에서 Ser; (d) 서열 번호:85의 위치 24에서 Pro; (e) 서열 번호:85의 위치 25에서 Gly; (f) 서열 번호:85의 위치 26에서 Leu; (g) 서열 번호:85의 위치 27에서 Lys; (h) 서열 번호:85의 위치 28에서 Cys; (i) 서열 번호:85의 위치 29에서 Val; (j) 서열 번호:85의 위치 30에서 Cys; (k) 서열 번호:85의 위치 31에서 Leu; (l) 서열 번호:85의 위치 32에서 Leu; (m) 서열 번호:85의 위치 33에서 Cys; (n) 서열 번호:85의 위치 34에서 Asp; (o) 서열 번호:85의 위치 35에서 Ser; (p) 서열 번호:85의 위치 36에서 Ser; (q) 서열 번호:85의 위치 37에서 Asn; (r) 서열 번호:85의 위치 38에서 Phe; (s) 서열 번호:85의 위치 39에서 Thr; (t) 서열 번호:85의 위치 40에서 Cys; (u) 서열 번호:85의 위치 41에서 Gln; (v) 서열 번호:85의 위치 42에서 Thr; (w) 서열 번호:85의 위치 43에서 Glu; (x) 서열 번호:85의 위치 44에서 Gly; (y) 서열 번호:85의 위치 45에서 Ala; (z) 서열 번호:85의 위치 46에서 Cys; (aa) 서열 번호:85의 위치 47에서 Trp; (ab) 서열 번호:85의 위치 48에서 Ala; (ac) 서열 번호:85의 위치 49에서 Ser; (ad) 서열 번호:85의 위치 50에서 Val; (ae) 서열 번호:85의 위치 51에서 Met; (af) 서열 번호:85의 위치 52에서 Leu; (ag) 서열 번호:85의 위치 53에서 Thr; (ah) 서열 번호:85의 위치 54에서 Asn; (ai) 서열 번호:85의 위치 55에서 Gly; (aj) 서열 번호:85의 위치 56에서 Lys; (ak) 서열 번호:85의 위치 57에서 Glu; (al) 서열 번호:85의 위치 58에서 Gln; (am) 서열 번호:85의 위치 59에서 Val; (an) 서열 번호:85의 위치 60에서 Ile; (ao) 서열 번호:85의 위치 61에서 Lys; (ap) 서열 번호:85의 위치 62에서 Ser; (aq) 서열 번호:85의 위치 63에서 Cys; (ar) 서열 번호:85의 위치 64에서 Val; (as) 서열 번호:85의 위치 65에서 Ser; (at) 서열 번호:85의 위치 66에서 Leu; (au) 서열 번호:85의 위치 67에서 Pro; (av) 서열 번호:85의 위치 68에서 Glu; (aw) 서열 번호:85의 위치 69에서 Leu; (ax) 서열 번호:85의 위치 70에서 Asn; (ay) 서열 번호:85의 위치 71에서 Ala; (az) 서열 번호:85의 위치 72에서 Gln; (ba) 서열 번호:85의 위치 73에서 Val; (bb) 서열 번호:85의 위치 74에서 Phe; (bc) 서열 번호:85의 위치 75에서 Cys; (bd) 서열 번호:85의 위치 76에서 His; (be) 서열 번호:85의 위치 77에서 Ser; (bf) 서열 번호:85의 위치 78에서 Ser; (bg) 서열 번호:85의 위치 79에서 Asn; (bh) 서열 번호:85의

위치 80에서 Asn; (bi) 서열 번호:85의 위치 81에서 Val; (bj) 서열 번호:85의 위치 82에서 Thr; (bk) 서열 번호:85의 위치 83에서 Lys; (bl) 서열 번호:85의 위치 84에서 Thr; (bm) 서열 번호:85의 위치 85에서 Glu; (bn) 서열 번호:85의 위치 86에서 Cys; (bo) 서열 번호:85의 위치 87에서 Cys; (bp) 서열 번호:85의 위치 88에서 Phe; (bq) 서열 번호:85의 위치 89에서 Thr; (br) 서열 번호:85의 위치 90에서 Asp; (bs) 서열 번호:85의 위치 91에서 Phe; (bt) 서열 번호:85의 위치 92에서 Cys; (bu) 서열 번호:85의 위치 93에서 Asn; (bv) 서열 번호:85의 위치 94에서 Asn; (bw) 서열 번호:85의 위치 95에서 Ile; (bx) 서열 번호:85의 위치 96에서 Thr; (by) 서열 번호:85의 위치 97에서 Leu; (bz) 서열 번호:85의 위치 98에서 His; (ca) 서열 번호:85의 위치 99에서 Leu; (cb) 서열 번호:85의 위치 100에서 Pro; (cc) 서열 번호:85의 위치 101에서 Thr; (cd) 서열 번호:85의 위치 102에서 Ala; (ce) 서열 번호:85의 위치 103에서 Ser; (cf) 서열 번호:85의 위치 104에서 Pro; (cg) 서열 번호:85의 위치 105에서 Asn; (ch) 서열 번호:85의 위치 106에서 Ala; (ci) 서열 번호:85의 위치 107에서 Pro; (cj) 서열 번호:85의 위치 108에서 Lys; (ck) 서열 번호:85의 위치 109에서 Leu; (cl) 서열 번호:85의 위치 110에서 Gly; (cm) 서열 번호:85의 위치 111에서 Pro; (cn) 서열 번호:85의 위치 112에서 Met; 그리고 (co) 서열 번호:85의 위치 113에서 Glu; 그리고 지질분해 (가령, 백색 지방세포 및/또는 갈색 지방세포의 지질분해)를 증가시킨다.

[0032]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 28-92 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 28-92 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal)가 ALK7에 결합하는 것을 저해한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 28-92 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산에 접촉한다: (a) 서열 번호:85의 위치 28에서 Cys; (b) 서열 번호:85의 위치 29에서 Val; (c) 서열 번호:85의 위치 30에서 Cys; (d) 서열 번호:85의 위치 31에서 Leu; (e) 서열 번호:85의 위치 32에서 Leu; (f) 서열 번호:85의 위치 33에서 Cys; (g) 서열 번호:85의 위치 34에서 Asp; (h) 서열 번호:85의 위치 35에서 Ser; (i) 서열 번호:85의 위치 36에서 Ser; (j) 서열 번호:85의 위치 37에서 Asn; (k) 서열 번호:85의 위치 38에서 Phe; (l) 서열 번호:85의 위치 39에서 Thr; (m) 서열 번호:85의 위치 40에서 Cys; (n) 서열 번호:85의 위치 41에서 Gln; (o) 서열 번호:85의 위치 42에서 Thr; (p) 서열 번호:85의 위치 43에서 Glu; (q) 서열 번호:85의 위치 44에서 Gly; (r) 서열 번호:85의 위치 45에서 Ala; (s) 서열 번호:85의 위치 46에서 Cys; (t) 서열 번호:85의 위치 47에서 Trp; (u) 서열 번호:85의 위치 48에서 Ala; (v) 서열 번호:85의 위치 49에서 Ser; (w) 서열 번호:85의 위치 50에서 Val; (x) 서열 번호:85의 위치 51에서 Met; (y) 서열 번호:85의 위치 52에서 Leu; (z) 서열 번호:85의 위치 53에서 Thr; (aa) 서열 번호:85의 위치 54에서 Asn; (ab) 서열 번호:85의 위치 55에서 Gly; (ac) 서열 번호:85의 위치 56에서 Lys; (ad) 서열 번호:85의 위치 57에서 Glu; (ae) 서열 번호:85의 위치 58에서 Gln; (af) 서열 번호:85의 위치 59에서 Val; (ag) 서열 번호:85의 위치 60에서 Ile; (ah) 서열 번호:85의 위치 61에서 Lys; (ai) 서열 번호:85의 위치 62에서 Ser; (aj) 서열 번호:85의 위치 63에서 Cys; (ak) 서열 번호:85의 위치 64에서 Val; (al) 서열 번호:85의 위치 65에서 Ser; (am) 서열 번호:85의 위치 66에서 Leu; (an) 서열 번호:85의 위치 67에서 Pro; (ao) 서열 번호:85의 위치 68에서 Glu; (ap) 서열 번호:85의 위치 69에서 Leu; (aq) 서열 번호:85의 위치 70에서 Asn; (ar) 서열 번호:85의 위치 71에서 Ala; (as) 서열 번호:85의 위치 72에서 Gln; (at) 서열 번호:85의 위치 73에서 Val; (au) 서열 번호:85의 위치 74에서 Phe; (av) 서열 번호:85의 위치 75에서 Cys; (aw) 서열 번호:85의 위치 76에서 His; (ax) 서열 번호:85의 위치 77에서 Ser; (ay) 서열 번호:85의 위치 78에서 Ser; (az) 서열 번호:85의 위치 79에서 Asn; (ba) 서열 번호:85의 위치 80에서 Asn; (bb) 서열 번호:85의 위치 81에서 Val; (bc) 서열 번호:85의 위치 82에서 Thr; (bd) 서열 번호:85의 위치 83에서 Lys; (be) 서열 번호:85의 위치 84에서 Thr; (bf) 서열 번호:85의 위치 85에서 Glu; (bg) 서열 번호:85의 위치 86에서 Cys; (bh) 서열 번호:85의 위치 87에서 Cys; (bi) 서열 번호:85의 위치 88에서 Phe; (bj) 서열 번호:85의 위치 89에서 Thr; (bk) 서열 번호:85의 위치 90에서 Asp; (bl) 서열 번호:85의 위치 91에서 Phe; 그리고 (bm) 서열 번호:85의 위치 92에서 Cys. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호: 85의 아미노산 28-92 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산에 접촉하고: (a) 서열 번호:85의 위치 28에서 Cys; (b) 서열 번호:85의 위치 29에서 Val; (c) 서열 번호:85의 위치 30에서 Cys; (d) 서열 번호:85의 위치 31에서 Leu; (e) 서열 번호:85의 위치 32에서 Leu; (f) 서열 번호:85의 위치 33에서 Cys; (g) 서열 번호:85의 위치 34에서 Asp; (h) 서열 번호:85의 위치 35에서 Ser; (i) 서열 번호:85의 위치 36에서 Ser; (j) 서열 번호:85의 위치 37에서 Asn; (k) 서열 번호:85의 위치 38에서 Phe; (l) 서열 번호:85의 위치 39에서 Thr; (m) 서열 번호:85의 위치 40에서 Cys; (n) 서열 번호:85의 위치 41에서 Gln; (o) 서열 번호:85의 위치 42에서 Thr; (p) 서열 번호:85의 위치 43에서 Glu; (q) 서열 번호:85의 위치 44

에서 Gly; (r) 서열 번호:85의 위치 45에서 Ala; (s) 서열 번호:85의 위치 46에서 Cys; (t) 서열 번호:85의 위치 47에서 Trp; (u) 서열 번호:85의 위치 48에서 Ala; (v) 서열 번호:85의 위치 49에서 Ser; (w) 서열 번호:85의 위치 50에서 Val; (x) 서열 번호:85의 위치 51에서 Met; (y) 서열 번호:85의 위치 52에서 Leu; (z) 서열 번호:85의 위치 53에서 Thr; (aa) 서열 번호:85의 위치 54에서 Asn; (ab) 서열 번호:85의 위치 55에서 Gly; (ac) 서열 번호:85의 위치 56에서 Lys; (ad) 서열 번호:85의 위치 57에서 Glu; (ae) 서열 번호:85의 위치 58에서 Gln; (af) 서열 번호:85의 위치 59에서 Val; (ag) 서열 번호:85의 위치 60에서 Ile; (ah) 서열 번호:85의 위치 61에서 Lys; (ai) 서열 번호:85의 위치 62에서 Ser; (aj) 서열 번호:85의 위치 63에서 Cys; (ak) 서열 번호:85의 위치 64에서 Val; (al) 서열 번호:85의 위치 65에서 Ser; (am) 서열 번호:85의 위치 66에서 Leu; (an) 서열 번호:85의 위치 67에서 Pro; (ao) 서열 번호:85의 위치 68에서 Glu; (ap) 서열 번호:85의 위치 69에서 Leu; (aq) 서열 번호:85의 위치 70에서 Asn; (ar) 서열 번호:85의 위치 71에서 Ala; (as) 서열 번호:85의 위치 72에서 Gln; (at) 서열 번호:85의 위치 73에서 Val; (au) 서열 번호:85의 위치 74에서 Phe; (av) 서열 번호:85의 위치 75에서 Cys; (aw) 서열 번호:85의 위치 76에서 His; (ax) 서열 번호:85의 위치 77에서 Ser; (ay) 서열 번호:85의 위치 78에서 Ser; (az) 서열 번호:85의 위치 79에서 Asn; (ba) 서열 번호:85의 위치 80에서 Asn; (bb) 서열 번호:85의 위치 81에서 Val; (bc) 서열 번호:85의 위치 82에서 Thr; (bd) 서열 번호:85의 위치 83에서 Lys; (be) 서열 번호:85의 위치 84에서 Thr; (bf) 서열 번호:85의 위치 85에서 Glu; (bg) 서열 번호:85의 위치 86에서 Cys; (bh) 서열 번호:85의 위치 87에서 Cys; (bi) 서열 번호:85의 위치 88에서 Phe; (bj) 서열 번호:85의 위치 89에서 Thr; (bk) 서열 번호:85의 위치 90에서 Asp; (bl) 서열 번호:85의 위치 91에서 Phe; 그리고 (bm) 서열 번호:85의 위치 92에서 Cys; 그리고 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal)가 ALK7에 결합하는 것을 저해한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 28-92 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 지질분해 (가령, 백색 지방세포 및/또는 갈색 지방세포의 지질분해)를 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:85의 아미노산 28-92 사이에서 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산에 접촉하고: (a) 서열 번호:85의 위치 28에서 Cys; (b) 서열 번호:85의 위치 29에서 Val; (c) 서열 번호:85의 위치 30에서 Cys; (d) 서열 번호:85의 위치 31에서 Leu; (e) 서열 번호:85의 위치 32에서 Leu; (f) 서열 번호:85의 위치 33에서 Cys; (g) 서열 번호:85의 위치 34에서 Asp; (h) 서열 번호:85의 위치 35에서 Ser; (i) 서열 번호:85의 위치 36에서 Ser; (j) 서열 번호:85의 위치 37에서 Asn; (k) 서열 번호:85의 위치 38에서 Phe; (l) 서열 번호:85의 위치 39에서 Thr; (m) 서열 번호:85의 위치 40에서 Cys; (n) 서열 번호:85의 위치 41에서 Gln; (o) 서열 번호:85의 위치 42에서 Thr; (p) 서열 번호:85의 위치 43에서 Glu; (q) 서열 번호:85의 위치 44에서 Gly; (r) 서열 번호:85의 위치 45에서 Ala; (s) 서열 번호:85의 위치 46에서 Cys; (t) 서열 번호:85의 위치 47에서 Trp; (u) 서열 번호:85의 위치 48에서 Ala; (v) 서열 번호:85의 위치 49에서 Ser; (w) 서열 번호:85의 위치 50에서 Val; (x) 서열 번호:85의 위치 51에서 Met; (y) 서열 번호:85의 위치 52에서 Leu; (z) 서열 번호:85의 위치 53에서 Thr; (aa) 서열 번호:85의 위치 54에서 Asn; (ab) 서열 번호:85의 위치 55에서 Gly; (ac) 서열 번호:85의 위치 56에서 Lys; (ad) 서열 번호:85의 위치 57에서 Glu; (ae) 서열 번호:85의 위치 58에서 Gln; (af) 서열 번호:85의 위치 59에서 Val; (ag) 서열 번호:85의 위치 60에서 Ile; (ah) 서열 번호:85의 위치 61에서 Lys; (ai) 서열 번호:85의 위치 62에서 Ser; (aj) 서열 번호:85의 위치 63에서 Cys; (ak) 서열 번호:85의 위치 64에서 Val; (al) 서열 번호:85의 위치 65에서 Ser; (am) 서열 번호:85의 위치 66에서 Leu; (an) 서열 번호:85의 위치 67에서 Pro; (ao) 서열 번호:85의 위치 68에서 Glu; (ap) 서열 번호:85의 위치 69에서 Leu; (aq) 서열 번호:85의 위치 70에서 Asn; (ar) 서열 번호:85의 위치 71에서 Ala; (as) 서열 번호:85의 위치 72에서 Gln; (at) 서열 번호:85의 위치 73에서 Val; (au) 서열 번호:85의 위치 74에서 Phe; (av) 서열 번호:85의 위치 75에서 Cys; (aw) 서열 번호:85의 위치 76에서 His; (ax) 서열 번호:85의 위치 77에서 Ser; (ay) 서열 번호:85의 위치 78에서 Ser; (az) 서열 번호:85의 위치 79에서 Asn; (ba) 서열 번호:85의 위치 80에서 Asn; (bb) 서열 번호:85의 위치 81에서 Val; (bc) 서열 번호:85의 위치 82에서 Thr; (bd) 서열 번호:85의 위치 83에서 Lys; (be) 서열 번호:85의 위치 84에서 Thr; (bf) 서열 번호:85의 위치 85에서 Glu; (bg) 서열 번호:85의 위치 86에서 Cys; (bh) 서열 번호:85의 위치 87에서 Cys; (bi) 서열 번호:85의 위치 88에서 Phe; (bj) 서열 번호:85의 위치 89에서 Thr; (bk) 서열 번호:85의 위치 90에서 Asp; (bl) 서열 번호:85의 위치 91에서 Phe; 그리고 (bm) 서열 번호:85의 위치 92에서 Cys; 그리고 지질분해 (가령, 백색 지방세포 및/또는 갈색 지방세포의 지질분해)를 증가시킨다.

[0033] ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 핵산 및 핵산의 세트 역시 제공된다. 이들 핵산 및 핵산의 세트를 내포하는 벡터 및 벡터의 세트, 그리고 이들 핵산과 벡터로 형질전환된 숙주 세포가 더욱 제공된다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 하이브리도마 또는 포유류 숙주 세포, 예를 들면, NS0 뮤린 골수종 세포, PER.C6® 인간 세포, 또는 중

국 햄스터 난소 (CHO) 세포이다. ALK7-결합 단백질을 생산하는 포유류 숙주 세포 및 하이브리도마를 포함하는 숙주 세포 역시 제공된다.

[0034] ALK7-결합 단백질을 만들기 위한 방법 역시 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질을 발현하는데 적합한 조건 하에 상기 단백질을 발현할 수 있는 숙주 세포를 배양하고, 그리고 임의선택적으로, 발현된 ALK7-결합 단백질을 단리하는 것을 포함한다. 본원에서 개시된 또는 만약 그렇지 않으면 당해 분야에서 공지된 방법을 이용하여 제조된 및/또는 단리된 ALK7-결합 단백질 역시 제공된다.

[0035] ALK7-결합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물이 더욱 제공된다. 일부 구체예에서, 본 발명은 개체에서 상승된 ALK7 발현 또는 ALK7-매개된 신호전달과 연관되거나, 또는 감소된 ALK7 신호전달에 의해 치료되고 및/또는 개선될 수 있는 질환을 치료하고 및/또는 개선하기 위한 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 개체에서 ALK7-매개된 신호전달을 감소시킨다.

[0036] 이들 제공된 방법을 이용하여 개체에서 치료되고 및/또는 개선될 수 있는 질환은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 비만 (가령, 복부 비만); 과체중; 인슐린 저항성; 대사 증후군 및 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 예를 들면, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증 (가령, 간 염증 및/또는 지방 조직의 염증), 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤 (가령, 높은 LDL 수준 및 고콜레스테롤혈증); 심혈관 질환, 예를 들면, 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 불규칙한 피브린용해, 죽상경화증; 동맥경화증 및 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병 (가령, 신병증); 췌장염; 다낭성 난소 증후군; 상승된 요산 수준; 혈색소증 (철분 과부하); 흑색극세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 그리고 암 (가령, 골수종 (다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수외 골수종), 또는 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 및/또는 결장 암); 그리고 상기 질환 또는 장애 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 과체중 (가령, BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), 또는 너무 많은 체지방과 연관된 다른 장애/질환.

[0037] 일부 구체예에서, 이들 개시된 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 포함하는 제약학적 조성물을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 단독으로 투여된다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 복합 요법으로서 투여된다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 관리 기준 치료/요법에 대한 복합 요법으로서 투여된다.

[0038] ALK7 활성 (가령, 리간드 결합 및/또는 신호전달)을 차단하거나 또는 감소시키는 방법 역시 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 및 ALK7을 발현하는 세포 (가령, 분화된 백색 또는 갈색 지방세포)를 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서, ALK7-결합 단백질 및 ALK7을 발현하는 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 생체내에서 수행된다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 시험관내에서 수행된다. 일부 구체예에서, 차단된 또는 감소된 ALK7 활성은 ALK7의 인산화이다. 추가 구체예에서, 차단된 또는 감소된 ALK7 활성은 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 개체에서 ALK7 활성을 차단하거나 또는 감소시키는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0039] ALK7 발현 및/또는 ALK7 신호전달과 연관된 병리학적 상태에서, 또는 ALK7-리간드의 활성을 감소시키거나 또는 저해함으로써 치료되고 및/또는 개선될 수 있는 병리학적 상태에서 ALK7 활성을 차단하거나 또는 감소시키는 방법 역시 제공된다. 일부 경우에, 상기 방법은 ALK7 또는 ALK7-리간드의 증가된 발현을 갖는 개체에게 ALK7-결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 병리학적 상태는 비만, 당뇨병, 대사 질환, 이상지질혈증; 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 염증, 또는 폐 질환, 지방간 질환, 신경학적 질환, 간 질환, 또는 신장병이다.

[0040] 한 구체예에서, 본 발명은 과체중 또는 과체중과 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 과체중 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 비만이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 혈청 수준, 높은 LDL 혈청 수준 (가령, LDL-C $\geq 100 \text{ mg/dL}$, $\geq 130 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$), 그리고 고중성지질혈증 (가령, TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$, $\geq 170 \text{ mg/dL}$)으로 구성된 군에서 선택되는 구성원이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 고혈압이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 당뇨병이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이다. 한 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-

결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 다른 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A, 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A, 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

[0041]

한 구체예에서, 본 발명은 비만 또는 비만과 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 비만 한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 고혈압, 이상지질혈증 (가령, 높은 총콜레스테롤 또는 높은 수준의 트리글리세리드), 2형 당뇨병, 관상동맥성 심장 질환, 뇌졸중, 당뇨병 질환, 골관절염, 수면 장애, 호흡기 질환, 암 (가령, 골수종 (다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수외 골수종), 또는 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 및/또는 결장 암), 비만 연관된 당뇨병 질환, 비만 연관된 염증, 비만 유도된 수면 무호흡, 지방증 (지방간), 글루카곤종, 동맥경화증 또는 심부전이다. 일부 구체예에서, ALK7 결합 단백질이 투여되는 개체는 고혈압, 이상지질혈증 (가령, 높은 총콜레스테롤 또는 높은 수준의 트리글리세리드), 2형 당뇨병, 관상동맥성 심장 질환, 뇌졸중, 당뇨병 질환, 골관절염, 수면 장애, 호흡기 질환, 암 (가령, 골수종 (다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수외 골수종), 또는 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 또는 결장 암), 비만 연관된 당뇨병 질환, 비만 연관된 염증, 비만 유도된 수면 무호흡, 지방증, 글루카곤종, 동맥경화증 또는 심부전이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이다. 한 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 다른 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A, 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A, 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

[0042]

한 구체예에서, 본 발명은 II형 당뇨병 또는 II형 당뇨병과 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 당뇨병성 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명은 II형 당뇨병과 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공한다. 추가 구체예에서, 질환은 눈 질환 (가령, 녹내장, 백내장 및 망막 병증), 심혈관 질환 (가령, 고혈압, 죽상경화증, 심근 경색 및 뇌졸중), 과혈당증, 말초 신경병증, 그리고 신장 병 (가령, 신병증)에서 선택되는 구성원이다. 추가 구체예에서, 개체는 II형 당뇨병 또는 II형 당뇨병과 연관된 질환이 발달할 위험에 처해있다. 다른 구체예에서, 개체는 눈 질환 (가령, 녹내장, 백내장 및 망막병증), 심혈관 질환 (가령, 고혈압, 죽상경화증, 심근 경색, 불규칙한 피브리온해 및 뇌졸중), 과혈당증, 말초 신경병증, 또는 신장병 (가령, 신병증)이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이다. 한 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 다른 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

[0043]

한 구체예에서, 본 발명은 대사 질환 또는 장애, 또는 대사 질환 또는 장애와 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 치료되거나 또

는 개선되는 질환은 지질, 지질단백질 또는 아포지질단백질 물질대사의 변경이다. 다른 구체예에서, 물질대사 질환은 높은 혈장 트리글리세리드 수준, 고혈압, 이상지질혈증 높은 공복 혈당, 낮은 HDL 콜레스테롤 수준이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 죽상경화증, 동맥경화증, 또는 내피 기능장애이다. 한 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 만성 염증이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 비알코올성 지방간 질환 (가령, 지방간 및/또는 NASH)이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이다. 한 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 다른 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

[0044]

한 구체예에서, 본 발명은 인슐린 저항성 또는 인슐린 저항성과 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 추가 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 내당성 장애 또는 과혈당증과 연관된다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 고혈압 또는 죽상경화증과 연관된다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 혈청 수준, 높은 LDL 혈청 수준 (가령, $LDL-C \geq 100 \text{ mg/dL}$, $\geq 130 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$), 그리고 고중성지질혈증 (가령, $TG \geq 150 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$, $\geq 170 \text{ mg/dL}$). 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이다. 한 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 다른 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

[0045]

한 구체예에서, 본 발명은 눈, 신경계, 신장, 폐 및/또는 간의 질환 또는 장애, 또는 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 염증이다. 한 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 신병증 (가령, 당뇨병성 신장병증), 신장 동맥의 동맥경화증, 또는 신부전이다. 추가 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 만성 염증이다. 추가 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 지방 조직의 염증이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 간의 염증이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 NAFLD (가령, 지방간 및/또는 NASH)이다. 일부 구체예에서, ALK7 결합 단백질이 투여되는 개체는 신장, 폐 또는 간의 질환 또는 장애가 발달할 위험에 처해있다. 일부 구체예에서, ALK7 결합 단백질이 투여되는 개체는 신병증이 발달할 위험에 처해있다. 일부 구체예에서, ALK7 결합 단백질이 투여되는 개체는 신병증이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 개체는 만성 염증이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 개체는 지방 조직의 염증이 발달할 위험에 처해있다. 추가 구체예에서, 개체는 간의 염증이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이다. 한 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 다른 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

[0046]

한 구체예에서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 장애, 또는 심혈관 질환 또는 장애와 연관된 질환을 치료하거나 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 ALK7 결합 단백질, 예를 들면, 길항제 항-ALK7 항체)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 치료되거나

또는 개선되는 질환은 관상동맥성 심장 질환, 울혈성 심부전, 혈관 재협착, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 미세혈관 질환, 불규칙한 피브린용해, 또는 동맥경화증이다. 한 구체예에서, ALK7 결합 단백질이 투여되는 개체는 관상동맥성 심장 질환, 울혈성 심부전, 혈관 재협착, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 미세혈관 질환, 또는 동맥경화증이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 고혈압 (가령, 안정 상태에서 혈압 >130/80 mmHg)이다. 한 구체예에서, ALK7 결합 단백질이 투여되는 개체는 고혈압이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 치료되거나 또는 개선되는 질환은 죽상경화증이다. 한 구체예에서, ALK7 결합 단백질이 투여되는 개체는 죽상경화증이 발달할 위험에 처해있다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이다. 한 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 다른 구체예에서, 투여되는 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 한 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

도면의 간단한 설명

[0047]

도면의 간단한 설명

도면 1은 TBS 및 ALK7 mAb 처리된 고지방 식이 (HFD) 생쥐에서 지방 변화의 양을 보여준다. 지방의 양에서 변화는 ALK7 Ab 또는 TBS 처리에 앞서 기준선에 상대적이다. ALK7 mAb (다시 말하면, J02, K02, G05, C03 및 L02)로 처리는 HFD 생쥐에서 지방량을 유의미하게 감소시켰다. *는 HFD+TBS와 대비하여 $p > 0.001$ 을 표시한다.

도면 2는 TBS 및 ALK7 mAb 처리된 고지방 식이 (HFD) 생쥐에서 체지방 체중 변화의 양을 보여준다. 체지방의 양에서 변화는 ALK7 Ab 또는 TBS 처리에 앞서 기준선에 상대적이다. ALK7 mAb (다시 말하면, J02, K02, G05, C03 및 L02)로 처리는 HFD 생쥐에서 체지방 체중을 변화시키지 않았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048]

상세한 설명

[0049]

본 발명은 단리된 및/또는 재조합 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체이다. ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 이들 핵산을 내포하는 벡터 및 숙주 세포, 그리고 ALK7-결합 단백질을 만들고 이용하는 방법 역시 제공된다. 제공된 ALK7-결합 단백질은 증가된 ALK7 발현 및/또는 신호전달과 연관된 질환과 장애를 진단하고, 치료하고 및/또는 개선하는데 용도를 갖는다. 이런 용도는 비만 (가령, 복부 비만); 과체중; 인슐린 저항성; 대사 증후군 및 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 예를 들면, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증 (가령, 간 염증 및/또는 지방 조직의 염증), 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤 (가령, 높은 LDL 수준 및 고콜레스테롤혈증); 심혈관 질환, 예를 들면, 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 죽상경화증; 동맥경화증 및 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병 (가령, 신병증); 췌장염; 당뇨병; 당뇨병 증후군; 상승된 요산 수준; 혈색소증 (철분 과부하); 흑색극세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 그리고 암 (가령, 골수종 (다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수의 골수종), 또는 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 및/또는 결장 암); 그리고 상기 질환 또는 장애 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 과체중 (가령, 25 kg/m^2 의 BMI), 또는 너무 많은 체지방과 연관된 다른 장애/질환을 예방하는 및/또는 개선하는 것을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0050]

정의

[0051]

달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 관련되는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 가령, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and

Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 그리고 the Oxford Dictionary Of Biochemistry and Molecular Biology, 개정판, 2000, Oxford University Press는 당업자에게 본 발명에서 이용된 많은 용어의 일반 사전들을 제공한다. 본원에서 제공된 표제는 다양한 구체예의 제한이 아니며, 이들은 전체로서 본 명세서에 참조될 수 있다. 게다가, 바로 아래에 규정된 용어는 전체적으로 본 명세서를 참조함으로써 더욱 충분히 규정된다.

- [0052] 용어 단수 관사 ("a", "an" 및 "the")는 상기 용어가 이용되는 문맥에서 명백하게 달리 지시되지 않으면, 복수 지시대상을 포함한다. 용어 단수 관사 ("a" 또는 "an")뿐만 아니라 용어 "하나 또는 그 이상" 및 "최소한 하나"는 본원에서 교체가가능하게 이용될 수 있다. 게다가, "및/또는"은 본원에서 이용되는 경우에, 다른 특질 또는 성분과 함께 또는 다른 특질 또는 성분 없이 2개 또는 그 이상의 특정된 특질 또는 성분 각각의 특정한 개시로서 간주된다. 따라서, 본원에서 관용구, 예를 들면, "A 및/또는 B"에서 이용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 "A와 B," "A 또는 B," "A" (단독), 그리고 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 관용구, 예를 들면, "A, B 및/또는 C"에서 이용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 다음의 구체예 각각을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B와 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 그리고 C (단독).
- [0053] 용어 "포함한다"는 일반적으로, "포함한다"의 의미에서 이용된다, 다시 말하면, 하나 또는 그 이상의 특질 또는 성분의 존재를 허용한다. 구체예가 본원에서 언어 "포함하는"으로 설명될 때는 언제나, "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"의 면에서 설명된 다른 모든 면에서 유사한 구체예 역시 제공된다.
- [0054] 명세서 및 청구항 전반에서 수치 값과 관련하여 이용된 바와 같이 용어 "약" 및 "거의"는 당업자에게 익숙하고 허용되는 정확도 구간을 표시한다. 일반적으로, 이런 정확도 구간은 $\pm 10\%$ 이다. 대안으로, 그리고 특히 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "거의"는 소정의 값의 1 크기 자릿수, 바람직하게는 ≤ 5 -배 및 더욱 바람직하게는 ≤ 2 -배의 범위 안에 있는 값을 의미할 수 있다.
- [0055] 수치 범위는 범위를 규정하는 숫자를 포괄한다.
- [0056] ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하는, 바람직하게는 ALK7의 세포외 도메인에 결합하는 단백질을 지칭한다.
- [0057] 용어 "ALK7" 및 "ALK7 수용체"는 교체가가능하게 이용되고, 그리고 ALK7 (기존 문헌에서 ACVR1K7, 액티빈 A 수용체, 유형 IC, ACVR-1C, 액티빈 수용체-유사 키나아제 7 및 EC 2.7.11로서 또한 지칭됨)을 지칭한다. 인간 ALK7에 대한 참고 서열은 NCBI 참고 서열 NP_001104501.1에서 제공된다. 제공된 ALK7-결합 단백질은 서열 번호:86의 아미노산 서열에 상응하는 인간 ALK7의 세포외 도메인에 결합한다. 쥐 ALK7에 대한 참고 서열은 NCBI 참고 서열 P70539에서 제공된다. 일부 구체예에서, 제공된 ALK7-결합 단백질은 서열 번호:87의 아미노산 서열에 상응하는 쥐 ALK7의 세포외 도메인에 결합한다.
- [0058] ALK7-결합 단백질 (가령, 중화 항체)의 맥락에서 이용될 때 용어 "경쟁한다" 또는 "경쟁한다"는 시험 중인 항원 결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체 또는 이들의 ALK7-결합 단편)이 공통 항원 (가령, ALK7 세포외 도메인 또는 이의 단편)에 대한 참고 항원 결합 단백질 (가령, 리간드, 또는 참고 항체)의 특이적 결합을 예방하거나 또는 저해하는 검정에 의해 결정될 때, 항원 결합 단백질 사이에 경쟁을 의미한다. 다양한 유형의 경쟁적 결합 검정, 예를 들면, 고체상 직접적인 또는 간접적인 방사면역검정 (RIA) (가령, Moldenhauer *et al.*, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82 (1990) 및 Morel *et al.*, *Molec. Immunol.* 25:7-15 (1988)를 참조한다), 고체상 직접적인 또는 간접적인 효소 면역검정 (EIA), 고체상 직접적인 비오틴-아비딘 EIA (가령, Cheung, *et al.*, *Virology* 176:546-552 (1990) 및 Kirkland *et al.*, *J. Immunol.* 137:3614-3619 (1986)를 참조한다) 및 샌드위치 경쟁 검정 (가령, Stahli *et al.*, *Methods in Enzymology* 92:242-253 (1983)을 참조한다)이 이용될 수 있다. 전형적으로, 이런 검정은 표지화되지 않은 시험 항원 결합 단백질 및 표지화된 참고 항원 결합 단백질 중에서 어느 하나를 보유하는 고체 표면 또는 세포에 결합된 정제된 항원의 이용을 수반한다.
- [0059] 경쟁적 저해는 시험 항원 결합 단백질의 존재에서 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 통상적으로, 시험 항원 결합 단백질은 과잉으로 존재한다. 경쟁 검정에 의해 확인된 항원 결합 단백질 (경쟁하는 항원 결합 단백질)은 참고 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는 ALK7-결합 단백질뿐만 아니라 참고 ALK7-결합 단백질에 의해 결합된 에피토프의 충분히 근위에서 인접한 에피토프에 결합하여 입체 장애가 발생하는 ALK7-결합 단백질을 포함한다. 통상적으로, 경쟁하는 ALK7 결합 단백질이 과잉으로 존재할 때, 이것은 ALK7에 대한 참고 ALK7-결합 단백질의 특이적 결합을 최소한 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%

또는 75% 저해할 것이다. 일부 경우에, 경쟁하는 항원 결합 단백질은 참고 ALK7-결합 단백질의 특이적 결합을 최소한 80%, 85%, 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 또는 99% 저해한다.

[0060] ALK7 단백질의 맥락에서 이용될 때 용어 "에피토프"는 본 발명의 ALK7-결합 단백질 (가령, 항체)에 결합할 수 있는 ALK7 (가령, 인간 ALK7 또는 무인 ALK7) 단백질 결정인자를 지칭한다. 에피토프는 통상적으로, 분자, 예를 들면, 아미노산 또는 당 측쇄의 화학적으로 활성 표면 그룹화로 구성되고, 그리고 통상적으로, 특정한 3차원 구조적 특징뿐만 아니라 특정한 전하 특징을 갖는다. 입체형태적 및 비입체형태적 에피토프는 전자에 대한 결합은 변성 용매의 존재에서 상실되지만 후자에서는 그렇지 않다는 점에서 식별된다. ALK7-결합 단백질에 의해 결합된 ALK7 에피토프는 당해 분야에서 공지된 기술을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0061] 본원에서 개시된 항원 결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7-결합 항체 및 ALK7-결합 단편, 변이체, 또는 이들의 유도체는 항원, 예를 들면, 이들이 인식하거나 또는 특이적으로 결합하는 표적 폴리펩티드의 에피토프(들) 또는 부분(들)의 면에서 설명되거나 또는 특정될 수 있다. 가령, 본원에서 개시된 ALK7-결합 단백질의 항원 결합 도메인과 특이적으로 상호작용하는 ALK7의 부분은 "에피토프"이다. 에피토프는 단백질의 삼차 접힘에 의해 병치된 인접한 아미노산 및 비인접한 아미노산 둘 모두로부터 형성될 수 있다. 인접한 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로, 변성 용매에 노출 시에 유지되고, 반면 삼차 접힘에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로, 변성 용매로 처리 시에 상실된다. 에피토프 결정인자는 분자, 예를 들면, 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 술폰닐 기의 화학적으로 활성 표면 그룹화를 포함할 수 있고, 그리고 특정한 3차원 구조적 특징 및/또는 특정한 전하 특징을 가질 수 있다. 에피토프는 전형적으로, 독특한 공간적 입체형태 내에 최소한 3, 4, 5, 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35개의 아미노산을 포함한다. 에피토프는 당해 분야에서 공지된 방법을 이용하여 일과적으로 결정될 수 있다.

[0062] 용어 "저해한다," "차단한다," "감소시킨다," "축소시킨다," "억제한다," "길항작용한다" 및 "중화시킨다"는 교체가가능하게 이용되고, 그리고 활성의 완전 차단을 비롯하여, 활성 (가령, ALK7 리간드 결합 및/또는 ALK7 신호 전달)에서 임의의 통계학적으로 유의한 감소를 지칭한다. 가령, "저해," "억제," 또는 "길항작용"은 대조와 비교하여 활성에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 감소를 지칭할 수 있다.

[0063] 일부 구체예에서, 용어 "감소시킨다," "저해한다" 또는 "길항작용한다"는 ALK7-결합 단백질과 접촉되지 않을 때 세포에서 Smad 인산화의 정도에 비하여, ALK7 및 ActrIIA/B를 발현하는 세포를 ALK7 리간드, 예를 들면, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal과 접촉시킴으로써 유도된 하나 또는 그 이상의 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 통계학적으로 유의하게 (가령, 0.05보다 적거나 또는 이와 동등한 p 값으로) 감소시키는, ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편의 능력을 지칭할 수 있다. ALK7을 발현하는 세포는 자연발생 세포 또는 세포주일 수 있거나, 또는 ALK7을 인코딩하는 핵산을 숙주 세포 내로 도입함으로써 재조합적으로 생산될 수 있다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질, 예를 들면, ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편은 예로서, 웨스턴 블롯팅, 그 이후에 항-포스포티로신 항체로 탐침에 의해, 또는 ELISA (가령, P-Smad ELISA) 또는 본원에서 설명된 또는 만약 그렇지 않으면 당해 분야에서 공지된 기술을 이용한 Smad 의존성 리포터 유전자 검정에 의해 결정될 때, 하나 또는 그 이상의 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 ALK7 리간드 매개된 인산화를 최소한 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 약 100% 길항작용한다 (감소시킨다). 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 길항작용한다 (감소시킨다). 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이고, 그리고 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 길항작용한다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 약 100% 감소시키거나 또는 축소시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다.

[0064] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이고, 그리고 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 및/또는 갈색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 길항작용한다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 및/또는 갈색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 약 100% 감소시키거나 또는 축소시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정

은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다.

- [0065] 용어 "증가시킨다," "증진한다" 및 "효현작용한다"는 교체가가능하게 이용되고, 그리고 활성 (가령, ALK7 리간드 결합 및/또는 ALK7 신호전달)에서 임의의 통계학적으로 유의한 증가를 지칭한다. 가령, "증가시킨다" 또는 "증진한다"는 대조와 비교하여 활성에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 증가를 지칭할 수 있다.
- [0066] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 세포에서 지질분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 세포에서 지질분해를 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방 세포에서 지질분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 지방 세포에서 지질분해를 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 백색 지방 세포 또는 갈색 지방 세포에서 지질분해를 증가시킨다.
- [0067] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 백색 지방 세포에서 지질분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 지방 세포에서 지질분해를 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다.
- [0068] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 갈색 지방 세포에서 지질분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 갈색 지방 세포에서 지질분해를 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다.
- [0069] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 백색 및 갈색 지방 세포에서 지질분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 및 갈색 지방 세포에서 지질분해를 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다.
- [0070] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된 지질분해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이), 백색 지방 세포에서 지질분해를 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 저해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이, 백색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 약 100% 감소시키거나 또는 축소시킨다. 상기 지질분해 검정은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된다 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이).
- [0071] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된 지질분해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이), 백색 및/또는 갈색 지방 세포에서 지질분해를 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%,

10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 저해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이, 백색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 약 100% 감소시키거나 또는 축소시킨다. 상기 지질분해 검정은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된다 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이).

[0072] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방 세포에서 글리세롤 생산을 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 지방 세포에서 글리세롤 생산을 최소한 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 백색 지방 세포 또는 갈색 지방 세포에서 글리세롤 생산을 증가시킨다.

[0073] 용어 "항체" 및 "면역글로불린"은 본원에서 교체가가능하게 이용되고, 그리고 전체 (전장) 항체 및 이들의 항원 결합 단편 또는 단일 사슬을 포함한다. 전형적인 항체는 이항화 결합에 의해 상호 연결된 최소한 2개의 무거운 (H) 사슬 및 2개의 가벼운 (L) 사슬을 포함한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FW)으로 명명된 더욱 보존되는 영역이 산재된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 명명된 추가변성의 영역으로 더욱 세분될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노 말단으로부터 카르복시 말단으로 다음의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FW로 구성된다: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. 중쇄와 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 내포한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (가령, 작동체 세포) 및 고전적 보체계의 첫 번째 성분 (C1q)을 비롯한 숙주 조직 또는 인자에 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 예시적인 항체는 전형적인 항체, scFvs, 그리고 예로서, scFv가 전형적인 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 N 또는 C 말단에 공유 연결되거나 (예로서, 펩티드 결합을 통해 또는 화학적 링커를 통해), 또는 전형적인 항체의 중쇄 및/또는 경쇄에서 개재되는 이들의 조합을 포함한다.

[0074] 용어 "항체" 및 "면역글로불린"은 무손상 다중클론 항체, 무손상 단일클론 항체, 항체 단편 (가령, Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편), 단일 사슬 Fv (scFv) 유도체 및 돌연변이체, 다중특이적 항체, 예를 들면, 이중특이적 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정 부분을 포함하는 융합 단백질, 그리고 원하는 결합 활성을 전사하기만 하면, 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 항체는 각각, 알파, 델타, 엡실론, 감마, 그리고 뮤로서 지칭되는 그들의 중쇄 불변 도메인의 정체에 기초하여, 면역글로불린의 5가지 주요 부류 중에서 한 가지일 수 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 또는 이들의 하위부류 (아이소타입) (가령, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2). 상이한 부류의 면역글로불린은 상이하고 널리 공지된 아단위 구조와 3차원 형상을 갖는다. 항체는 나신이거나 또는 다른 분자, 예를 들면, 독소, 방사성동위원소 등에 접합될 수 있다. 용어 "IgG"는 인식된 면역글로불린 감마 유전자에 의해 실제로 인코딩되는 항체의 부류에 속하는 폴리펩티드를 지칭한다. 인간에서 이러한 부류는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다. 생쥐에서 이러한 부류는 IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3을 포함한다.

[0075] 용어 "ALK7 항체," "ALK7에 결합하는 항체" 또는 "항-ALK7 항체"는 항체가 각각, ALK7을 표적으로 하는데 있어서 치료적 작용제 및/또는 진단적 시약으로서 유용할 만큼 충분한 친화성으로 ALK7에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다.

[0076] ALK7 단백질의 맥락에서 이용될 때 "특이적으로 결합한다"는 결합 단백질이 관련 없는 대조 단백질에 결합하는 친화성보다 더욱 큰 친화성으로, ALK7 (가령, 인간 ALK7, 바람직하게는 ALK7의 세포외 도메인)에 결합하는 결합 단백질, 예를 들면, 항체의 능력인 것으로 일반적으로 의미된다. 일부 구체예에서, 대조 단백질은 달걀 백색 라이스자임이다. 바람직하게는, 결합 단백질은 대조 단백질에 대한 친화성보다 최소한 100, 500, 또는 1000 배 큰 친화성으로 ALK7에 결합한다. 바람직하게는, 결합 단백질은 당해 분야에서 공지된 결합 검정을 이용하여 측정될 때, 인간 ALK7에 대한 $\leq 1 \times 10^{-7}$ M 또는 $\leq 1 \times 10^{-8}$ 의 결합 친화성을 갖는다. 일부 구체예에서, 결합 친화성은 방사면역검정 (RIA) 또는 BIACORE® (가령, 피분석물로서 ALK7 및 리간드로서 ALK7-결합 단백질을 이용, 또는 그 반대로)를 이용하여 측정된다.

[0077] 일부 구체예에서, 관련 없는, 비-ALK7 단백질에 대한 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)의 결합의 정도는

예로서, 방사면역검정 (RIA), BIACORE® (피분석물로서 재조합 ALK7 및 리간드로서 ALK7-결합 단백질을 이용, 또는 그 반대로), 역학적 배제 검정 (KINEXA®), 또는 당해 분야에서 공지된 다른 결합 검정에 의해 계속될 때, ALK7에 대한 ALK7-결합 단백질의 결합의 약 10%보다 적다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ pM}$, $\leq 1 \text{ pM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ pM}$ 의 해리 상수 (K_D)를 갖는 전장 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.

[0078] 용어 "항원 결합 항체 단편" (가령, "ALK7-결합 항체 단편")은 무손상 항체의 항원 결합 가변 영역 (가령, CDR3)의 전부 또는 일부를 내포하는 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 알려져 있다. 항체 단편의 실례에는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편, 선형 항체, 단일 사슬 항체, 그리고 하나 또는 그 이상의 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 본 발명은 ALK7-결합 항체 단편을 제공하는데, 여기서 상기 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자이다.

[0079] Fc 영역은 첫 번째 불변 영역 면역글로불린 도메인을 배제하고, 항체의 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 따라서 Fc는 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 2개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 그리고 이들 도메인의 N 말단에 유연한 힌지를 지칭한다. IgA 및 IgM의 경우에, Fc는 J 사슬을 포함할 수 있다. IgG의 경우에, Fc는 면역글로불린 도메인 C γ 2 및 C γ 3, 그리고 C γ 1 및 C γ 2 사이에 힌지를 포함한다. 비록 Fc 영역의 경계가 변할 수 있긴 하지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 카르복실 말단에 잔기 C226 또는 P230을 포함하는 것으로 규정되는데, 여기서 넘버링은 Kabat (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NIH, Bethesda, Md. (1991))에서 진술된 바와 같이 EU 색인에 따른다. Fc는 단리 상태에서 이러한 영역, 또는 전체 항체, 항체 단편 또는 Fc 융합 단백질의 배경에서 이러한 영역을 지칭할 수 있다. 다형성은 EU 색인에 의해 넘버링될 때 위치 270, 272, 312, 315, 356 및 358을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다수의 상이한 Fc 위치에서 관찰되었고, 그리고 따라서 현재의 서열 및 선행 기술에서 서열 사이에 약간의 차이가 존재할 수 있다.

[0080] "단일클론 항체"는 단일 항원 결정인자, 또는 에피토프의 고도로 특이적 인식과 결합에 관련된 균질한 항체 개체군을 지칭한다. 이것은 상이한 항원 결정인자에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다중클론 항체와 대조적이다. 용어 "단일클론 항체"는 무손상과 전장 단일클론 항체 둘 모두뿐만 아니라 항체 단편 (가령, Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv), 단일 사슬 (scFv) 돌연변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 그리고 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포괄한다. 단일클론 항체는 하이브리도마, 파지 선별, 재조합 발현, 그리고 유전자도입 동물이 포함되지만 이들에 한정되지 않는 수많은 방식으로 만들어질 수 있다.

[0081] 용어 "키메라 항체"는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열이 2개 또는 그 이상 종으로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 전형적으로, 경쇄와 중쇄 둘 모두의 가변 영역은 원하는 항원 결합 특이성, 친화성 및/또는 수용력을 갖는 포유동물의 한 가지 종류 (가령, 생쥐, 쥐, 토끼 등)로부터 유래된 항체의 가변 영역에 상응하고, 반면 불변 영역은 상기 종에서 면역 반응을 이끌어내는 것을 방지하는 다른 종 (통상적으로 인간)으로부터 유래된 항체에서 서열에 상응하다.

[0082] 용어 "인간화 항체"는 더욱 적은, 바람직하게는 최소한의 비인간 (가령, 무린) 서열을 내포하도록 가공된, 비인간 (가령, 무린) 면역글로불린으로부터 유래된 항체를 지칭한다. 전형적으로, 인간화 항체는 CDR로부터 잔기가 원하는 항원 결합 특이성, 친화성 및/또는 수용력을 갖는 비-인간 종 (가령, 생쥐, 쥐, 토끼 또는 햄스터)의 CDR로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린이다 (Jones, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen, *Science* 239:1534-1536 (1988)). 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FW) 잔기는 원하는 항원 결합 특이성, 친화성 및/또는 수용력을 갖는 비-인간 종으로부터 항체에서 상응하는 잔기로 대체된다. 인간화 항체는 항체 특이성, 친화성 및/또는 수용력을 정밀화하고 최적화하기 위해, Fv 프레임워크 영역에서 및/또는 대체된 비-인간 잔기 내에서 추가 잔기의 치환에 의해 더욱 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간 면역글로불린에 상응하는 모든 또는 실제적으로 모든 CDR 영역을 내포하는 최소한 하나, 그리고 전형적으로 2개 또는 3개, 가변 도메인 중에서 실제적으로 모두를 포함할 것이고, 반면 모든 또는 실제적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열의 것들이다. 인간화 항체는 또한, 전형적으로 인간 면역글로불린의 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인 (Fc) 중에서 최소한 일부를 포함할 수 있다. 인간화 항체를 산출하는데 이용된 방법의 실례는 U.S. 특허 번호 5,225,539 및 5,639,641에서 설명된다.

- [0083] 용어 "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체 또는 당해 분야에서 공지된 임의의 기술을 이용하여 만들어진 인간에 의해 생산된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 지칭한다. 용어 "인간 항체"는 무손상 (전장) 항체, 이들의 단편 및/또는 최소한 하나의 인간 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체, 예를 들면, 무린 경쇄와 인간 중쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체를 포함한다.
- [0084] "길항제," "차단," 또는 "중화" 결합 단백질은 이것이 결합하는 항원, 예를 들면, ALK7의 활성을 저해하거나 또는 감소시키는 것이다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7-결합 단백질은 ALK7, 그리고 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 다합체화를 감소시키거나 또는 저해한다. 일정한 구체예에서, 길항제 ALK7-결합 단백질은 ALK7의 활성을 실제로 또는 완전하게 저해한다. 일부 구체예에서, ALK7 활성은 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 감소된다. 일정한 구체예에서, 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다. 추가 구체예에서, 길항제 항-ALK7 항체는 ALK7의 활성을 최소한 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 심지어 100% 저해하거나 또는 감소시킨다.
- [0085] "결합 친화성"은 일반적으로, 분자 (가령, 항체)의 단일 결합 부위 및 이의 결합 상대 (가령, 항원) 사이에 비 공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 지시되지 않으면, "결합 친화성"은 결합 쌍 (가령, 항체 및 항원)의 구성원 사이에 1:1 상호작용을 반영하는 내재성 결합 친화성을 지칭한다. 상대 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로, 해리 상수 (K_D)에 의해 표현될 수 있다. 친화성은 본원에서 설명된 것들을 비롯한 당해 분야에서 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있고, 그리고 본 발명의 목적으로 이용될 수 있다.
- [0086] "효능"은 소정의 강도의 효과를 산출하는데 필요한 화합물의 양의 면에서 표현된 화합물의 약리학적 활성의 척도이다. 이것은 규정된 생물학적 효과를 달성하는데 필요한 화합물의 양을 지칭한다; 필요한 용량이 더욱 적을수록, 약물은 더욱 강력하다. 효능은 달리 명시되지 않으면 nM에서 IC_{50} 값으로서 통상적으로 표현된다. IC_{50} 은 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)의 중앙 저해 농도이다. 기능적 검정에서, IC_{50} 은 생물학적 반응을 이의 최대의 50%로 감소시키는 농도이다. 리간드-수용체 결합 연구에서, IC_{50} 은 리간드-수용체 결합을 최대 특이적 결합 수준의 50%로 감소시키는 농도이다. IC_{50} 은 당해 분야에서 공지된 수많은 수단에 의해 계산될 수 있다. 참고 항-ALK7 항체 또는 다른 ALK7-결합 단백질과 비교하여 본원에서 제공된 항체 또는 다른 결합 단백질에 대한 효능에서 배수적 향상은 최소한 2-배, 4-배, 6-배, 8-배, 10-배, 20-배, 30-배, 40-배, 50-배, 60-배, 70-배, 80-배, 90-배, 100-배, 110-배, 120-배, 130-배, 140-배, 150-배, 160-배, 170-배, 또는 최소한 180-배일 수 있다.
- [0087] "항체 의존성 세포 매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 일정한 세포독성 세포 (가령, 자연 킬러 (NK) 세포, 호중구 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 수용체 (FcRs) 위에 결합된 분비된 Ig가 이들 세포독성 작동체 세포가 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하고, 그리고 차후에, 표적 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있게 하는 세포독성의 한 형태를 지칭한다. 표적 세포의 표면에 지향된 특정한 높은 친화성 IgG 항체는 세포독성 세포를 "무장시키고", 그리고 이런 사멸을 위해 절대적으로 필요하다. 표적 세포의 용해는 세포외이고, 직접적인 세포-대-세포 접촉을 필요로 하고, 그리고 보체를 수반하지 않는다. 항체에 더하여, ALK7-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는, Fc 영역을 포함하는 다른 단백질, 특히 Fc 융합 단백질은 세포 매개 세포독성을 달성할 수 있을 것으로 예기된다. 단순함을 위해, Fc 융합 단백질의 활성으로부터 발생하는 세포 매개 세포독성은 본원에서 ADCC 활성으로서 또한 지칭된다.
- [0088] "단리된" ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7 항체뿐만 아니라 ALK7-결합 단편, 이들의 변이체와 유도체), 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포, 또는 조성물은 자연에서 발견되지 않는 형태인 단백질 (가령, 항체), 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포, 또는 조성물이다. 단리된 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물은 그들이 더 이상 자연에서 발견되는 형태에 있지 않는 정도까지 정제된 것들을 포함한다. 일부 구체예에서, 단리된 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 세포 또는 조성물은 실제로 순수하다. 단리된 단백질 및 단리된 핵산은 그들이 자연적으로 연관되는 물질, 예를 들면, 자연 환경에서 또는 예로서, 이런 제조물이 시험관내 또는 생체내에서 실시된 제조법 DNA 기술에 의해 때 그들이 제조되는 환경 (가령, 세포 배양액)에서 그들과 함께 발견되는 다른 폴리펩티드 또는 핵산이 없거나, 또는 실제로 없을 것이다. 단백질 및 핵산은 희석제 또는 어췌번트로 조제되고 여전히 실질적인 목적으로 단리될 수 있다 - 예로서 이들 단백질은 면역검정에서 이용을 위해 미량역가 평판을 코팅하는데 이용되면 통상적으로 젤라틴 또는 다른 담체와 혼합될 것이거나, 또는 진단 또는 요법에서 이용될 때 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합될 것이다.

- [0089] 용어 "피험자," "개체," "동물," "환자" 및 "포유동물"은 진단, 예후 또는 요법이 요망되는 임의의 개체, 특히 포유류 개체를 지칭한다. 포유류 개체는 특정 치료의 수용자인 인간, 비인간 영장류, 가축, 경작용 동물, 설치류 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0090] 용어 "제약학적 조성물"은 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적일도록 허용하고, 그리고 이러한 조성물이 투여될 개체에 받아들이기 어려울 정도로 독성인 농도에서 추가 성분을 내포하지 않는 형태의 제조물을 지칭한다. 이런 조성물은 무균일 수 있다.
- [0091] 본원에서 개시된 바와 같은 폴리펩티드, 예를 들면, 항체를 비롯한 항원 결합 단백질의 "효과량"은 구체적으로 언급된 목적을 실행하는데 충분한 양이다. "효과량"은 언급된 목적에 관계하여, 경험적으로 및 일과적인 방식으로 결정될 수 있다. 용어 "치료 효과량"은 개체 (가령, 포유동물, 예를 들면, 인간)에서 질환 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인 폴리펩티드, 예를 들면, 항체를 비롯한 항원 결합 단백질, 또는 다른 약물의 양을 지칭하고, 그리고 질환 또는 장애를 앓는 개체에게 일부 향상 또는 유익성을 제공한다. 따라서, "치료 효과량"은 ALK7-매개된 질환 또는 장애의 최소한 하나의 임상적 증상에서 일부 경감, 완화 및/또는 감소를 제공하는 양이다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애와 연관된 임상적 증상은 널리 알려져 있다. 게다가, 치료 효과는 일부 유익성이 개체에게 제공되지만 하면, 완전하거나 또는 치유적일 필요는 없다. 일부 구체예에서, 용어 "치료적으로 효과적인"은 치료가 필요한 개체에서 ALK7 활성을 감소시킬 수 있는 치료적 작용제의 양을 지칭한다. 투여된 실제량 및 투여의 속도와 시간-코스는 치료되는 질환의 성격 및 심각도에 의존할 것이다. 치료의 처방, 예를 들면, 용량의 결정 등은 일반의 및 기타 의사의 책임의 범위 안에 있다. 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 적절한 용량은 전반적으로 알려져 있다; Ledermann *et al.*, *Int. J. Cancer* 47:659-664 (1991); Bagshawe *et al.*, *Ant. Immun. and Radiopharm.* 4:915-922 (1991)를 참조한다.
- [0092] ALK7-매개된 질환 또는 장애를 앓는 개체에서 "충분한 양" 또는 특정 결과를 달성"하는데 충분한 양"은 임의선택적으로 치료 효과 (다시 말하면, 치료 효과량의 투여에 의한)인 원하는 효과를 산출하는데 효과적인 치료적 작용제 (가령, 본원에서 개시된 바와 같은, 항체를 비롯한 항원 결합 단백질)의 양을 지칭한다. 일부 구체예에서, 이런 특정 결과는 치료가 필요한 개체에서 ALK7 활성에서 감소이다.
- [0093] 용어 "표지"는 "표지화된" 모이어티를 산출하기 위해 모이어티, 예를 들면, 항-ALK7 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되는 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 그 자체로 검출가능할 수 있거나 (가령, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지), 또는 효소적 표지의 경우에, 검출가능한 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매작용할 수 있다.
- [0094] 용어, 예를 들면, "치료하는" 또는 "치료," "치료하기 위한" 또는 "개선하는" 및 "개선하기 위한"은 (a) 진단된 병리학적 상태 또는 장애를 치유하고, 이의 속도를 늦추고, 이의 증상을 줄이고 및/또는 이의 진행을 중단시키는 치료적 조치, 그리고 (b) 표적화된 질환 또는 장애를 예방하고 및/또는 이의 발달을 늦추는 예방적 또는 방지적 조치 둘 모두를 지칭한다. 따라서, 치료가 필요한 개체는 이미 질환 또는 장애를 앓고 있는 개체; 질환 또는 장애가 발달할 위험에 처해있는 개체; 그리고 질환 또는 장애가 예방되어야 하는 개체를 포함한다. 일정한 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 예로서, 질환 또는 장애와 연관된 증상의 전반적인, 부분적인 또는 일시적인 개선 또는 제거를 보여주면, 본원에서 제공된 방법에 따라서 성공적으로 "치료된다". 일부 구체예에서, 본 발명은 비만 (가령, 복부 비만); 인슐린 저항성; 대사 증후군 및 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 예를 들면, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증 (가령, 간 염증 및/또는 지방 조직의 염증), 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤 (가령, 높은 LDL 수준 및 고콜레스테롤혈증); 심혈관 질환, 예를 들면, 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 죽상경화증; 동맥경화증 및 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병 (가령, 신병증); 췌장염; 다낭성 난소 증후군; 상승된 요산 수준; 혈액소중 (철분 과부하); 흑색극세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 그리고 암 (가령, 골수종 (다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수의 골수종), 또는 난소 (가령, 상피 난소), 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁, 또는 결장 암); 그리고 상기 질환 또는 장애 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 과체중 (가령, 25 kg/m²의 BMI), 또는 너무 많은 체지방과 연관된 다른 장애/질환에서 선택되는 질환, 장애 또는 이상을 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0095] 본원에서 이용된 바와 같이, "조합으로", "복합 요법"은 추가 요법 (가령, 두 번째, 세 번째, 네 번째 등)이 체 내에서 여전히 효과적일도록 (가령, 복수 화합물이 개체에서 이들 화합물의 상승 효과를 비롯한 동시 효과를 나

타내도록) 하는 임의의 투여 형태를 지칭한다. 유용성은 혈액, 혈청, 또는 혈장 내에 작용제의 계측가능한 농도와 상관하지 않을 수도 있다. 가령, 상이한 치료 화합물은 동일한 제제에서 또는 별개의 제제에서, 부수적으로 또는 순차적으로, 그리고 상이한 일정에서 투여될 수 있다. 따라서, 이런 치료를 제공받는 개체는 상이한 요법의 병용 효과로부터 이익을 얻을 수 있다. 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 ALK7-결합 단백질은 하나 또는 그 이상의 다른 추가 작용제 및/또는 지지 요법과 동시에, 이들에 앞서, 또는 이들 다음에 투여될 수 있다. 일반적으로, 각 치료적 작용제는 특정 작용제에 대해 결정된 용량에서 및/또는 시간 일정에서 투여될 것이다. 섭생에서 이용되는 특정 조합은 본 발명의 길항제 및 요법 및/또는 원하는 결과의 양립성을 고려할 것이다.

[0096] 본 발명의 방법과 기술은 일반적으로, 공지된 전통적인 방법에 따라서, 그리고 달리 지시되지 않으면 본 발명 전역에서 인용되고 논의된 다양한 일반적인 참고문헌 및 더욱 특정한 참고문헌에서 설명된 바와 같이 수행된다. 가령, Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001) 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), 그리고 Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990)를 참조하는데 이들 모두 본원에 참조로서 편입된다.

[0097] 용어 "암," "종양," "암성" 및 "악성"은 전형적으로, 조절되지 않은 세포 성장에 의해 특징되는, 포유동물에서 생리학적 상태를 지칭하거나 또는 설명한다. 암의 실례는 선암종, 림프종, 모세포종, 흑색종, 육종 및 백혈병을 비롯한 암종을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이런 암의 더욱 특정한 실례는 편평상피 세포 암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 위장관암, 호지킨 및 비호지킨 림프종, 췌장암, 교모세포종, 신경교종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 예를 들면, 간 암종 및 간암, 방광암, 유방암 (호르몬 매개된 유방암 포함, 가령, Innes *et al.*, *Br. J. Cancer* 94:1057-1065 (2006)를 참조한다), 결장암, 결장직장암, 자궁내막 암종, 골수종 (가령, 다발성 골수종), 타액선 암종, 신장암, 예를 들면, 신장 세포 암종 및 율름 종양, 기저 세포 암종, 흑색종, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 고환암, 식도암, 다양한 유형의 두경부암, 그리고 점액 기원의 암, 예를 들면, 점액 난소암, 담관암종 (간) 및 신장 유두 암종을 포함한다. 특정한 구체예에서, 암은 유방, 자궁내막 또는 자궁 암이다. 다른 구체예에서, 암은 골수종 (가령, 다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 및 골수외 골수종), 또는 자궁내막, 위, 간, 결장, 신장 또는 췌장 암이다.

[0098] 용어 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 교체가가능하게 이용되고, 그리고 단수 핵산뿐만 아니라 복수 핵산을 포괄하는 것으로 의도되고, 그리고 단리된 핵산 분자 또는 구조체, 예를 들면, 전령 RNA (mRNA), 상보성 DNA (cDNA) 또는 플라스미드 DNA (pDNA)를 지칭한다. 일정한 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 전통적인 포스포디에스테르 결합 또는 비-전통적인 결합 (가령, 예로서 펩티드 핵산 (PNA)에서 발견되는 아미드 결합)을 포함한다. 용어 "핵산"은 폴리뉴클레오티드 내에 존재하는 한 가지 또는 그 이상의 핵산 분절, 예를 들면, DNA, cDNA 또는 RNA 단편을 지칭한다. 핵산 또는 폴리뉴클레오티드에 적용될 때, 용어 "단리된"은 선천적 환경으로부터 이전된 핵산 분자, DNA 또는 RNA를 지칭한다, 예를 들면, 벡터에서 내포된 항원 결합 단백질을 인코딩하는 재조합 폴리뉴클레오티드는 본 발명의 목적으로 단리된 것으로 고려된다. 단리된 폴리뉴클레오티드의 추가 실례에는 이중성 숙주 세포 내에 유지된 또는 용액에서 다른 폴리뉴클레오티드로부터 정제된 (부분적으로 또는 실질적으로) 재조합 폴리뉴클레오티드가 포함된다. 단리된 RNA 분자는 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 생체내 또는 시험관내 RNA 전사체를 포함한다. 본 발명에 따른 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 합성적으로 생산된 이런 분자를 더욱 포함한다. 이에 더하여, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 조절 요소, 예를 들면, 프로모터, 인핸서, 리보솜 결합 부위, 또는 전사 종결 신호를 포함할 수 있다.

[0099] 용어 "벡터"는 숙주 세포에서 관심되는 하나 또는 그 이상의 유전자(들) 또는 서열(들)을 전달하고, 그리고 일부 구체예에서, 발현할 수 있는 구조체를 의미한다. 벡터의 실례는 바이러스 벡터, 나신 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 플라스미드, 코스미드 또는 파지 벡터, 양이온성 축합제와 연관된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 리포솜 내에 피포된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 그리고 일정한 진행 세포, 예를 들면, 생산자 세포를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0100] 용어 "숙주 세포"는 재조합 핵산을 품거나 또는 품을 수 있는 세포 또는 세포 개체군을 지칭한다. 숙주 세포는 원핵 (가령, 대장균 (*E. coli*)), 또는 진핵일 수 있다. 숙주 세포는 효모, 예를 들면, 사카로미세스 세레비시애 (*Saccharomyces cerevisiae*), 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*), 또는 쉬조사카로미세스 폼베 (*Schizosaccharomyces pombe*)를 비롯한 진균 세포일 수 있다. 숙주 세포는 또한, 다양한 동물 세포, 예를 들면, 곤충 세포 (가령, Sf-9) 또는 포유류 세포 (가령, HEK293F, CHO, COS-7, NIH-3T3, NS0, PER.C6® 및 하이브리도마) 중에서 한 가지일 수 있다. 추가 구체예에서, 숙주 세포는 CHO-K, CHO-0 CHO-Lec10, CHO-Lec13, CHO-

Lec1, CHO Pro⁻⁵ 및 CHO dhfr⁻로 구성된 군에서 선택되는 CHO 세포이다. 특정한 구체예에서, 숙주 세포는 하이브리도마이다.

- [0101] 용어 "폴리펩티드," "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 교체 가능하게 이용된다. 중합체는 선형이거나 또는 분지될 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 그리고 비-아미노산이 끼어들 수 있다. 이들 용어는 또한, 자연적으로 또는 개입에 의해; 예를 들면, 이황화 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예를 들면, 표지화 성분으로 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 또한, 상기 정의 내에는 예로서, 아미노산의 하나 또는 그 이상의 유사체 (예로서, 비자연적인 아미노산 등 포함)뿐만 아니라 당해 분야에서 공지된 다른 변형을 내포하는 폴리펩티드가 포함된다. 일부 구체예에서, 제공된 ALK7-결합 단백질이 항체에 근거되기 때문에, 이들 ALK7-결합 단백질은 단일 사슬 또는 연관된 사슬로서 발생할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0102] "재조합" 폴리펩티드, 단백질 또는 항체는 재조합 DNA 기술을 통해 생산된 폴리펩티드, 단백질 또는 항체를 지칭한다. 숙주 세포에서 발현된 재조합적으로 생산된 폴리펩티드, 단백질 및 항체는 임의의 적절한 기술에 의해 분리되거나, 분획되거나, 또는 부분적으로 또는 실체적으로 정제된 선천적 또는 재조합 폴리펩티드가 그러한 것처럼, 본 발명의 목적으로 단리된 것으로 고려된다.
- [0103] 폴리펩티드의 단편, 변이체 또는 유도체, 그리고 이들의 임의의 조합 또한 본 발명에 포함된다. 폴리펩티드 및 단백질을 지칭할 때 용어 "단편"은 참고 폴리펩티드 또는 단백질의 성질 중에서 최소한 일부를 유지하는 임의의 폴리펩티드 또는 단백질을 포함한다. 폴리펩티드의 단편은 단백질분해 단편뿐만 아니라 결실 단편을 포함한다.
- [0104] 용어 "변이체"는 최소한 하나의 아미노산 변형에 의해서 부모 항체 또는 폴리펩티드 서열과 상이한 항체 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체 또는 폴리펩티드의 변이체는 단편을 포함하고, 그리고 또한, 아미노산 치환, 결실 또는 삽입으로 인해 변경된 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 폴리펩티드를 포함한다. 변이체는 자연발생 또는 비자연발생일 수 있다. 비자연발생 변이체는 공지된 돌연변이유발 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 변이체 폴리펩티드는 보존성 또는 비보존성 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 포함할 수 있다.
- [0105] 항체 또는 폴리펩티드에 적용될 때 용어 "유도체"는 선천적 항체 또는 폴리펩티드에서 발견되지 않는 추가 특질을 전시하기 위해 변경된 항체 또는 폴리펩티드를 지칭한다. "유도체" 항체의 실례는 두 번째 폴리펩티드 또는 다른 분자 (가령, 중합체, 예를 들면, PEG, 발색단 또는 형광단) 또는 원자 (가령, 방사성 동위원소)와의 융합체 또는 접합체이다.
- [0106] 용어 "아미노산 치환"은 부모 서열에서 존재하는 아미노산 잔기를 다른 아미노산 잔기로 대체하는 것을 지칭한다. 아미노산은 부모 서열에서, 예로서 화학적 펩티드 합성을 통해 또는 공지된 재조합 방법을 통해 치환될 수 있다. 따라서, "위치 X에서 치환" 또는 "위치 X에서 치환"에 대한 언급은 위치 X에서 존재하는 아미노산 잔기의 대안 아미노산 잔기로의 치환을 지칭한다. 일부 구체예에서, 치환 패턴은 개요 AXY에 따라서 설명될 수 있는데, 여기서 A는 위치 X에서 자연적으로 존재하는 아미노산 잔기에 상응하는 1 문자 코드이고, 그리고 Y는 치환 아미노산 잔기이다. 다른 구체예에서, 치환 패턴은 개요 XY에 따라서 설명될 수 있는데, 여기서 Y는 위치 X에서 자연적으로 존재하는 아미노산 잔기를 치환하는 아미노산 잔기에 상응하는 1 문자 코드이다.
- [0107] "보존성 아미노산 치환"은 한 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 염기성 측쇄 (가령, Lys, Arg, His), 산성 측쇄 (가령, Asp, Glu), 하전되지 않은 극성 측쇄 (가령, Gly, Asp, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys), 비극성 측쇄 (가령, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, Trp), 베타-분지된 측쇄 (가령, Thr, Val, Ile) 및 방향족 측쇄 (가령, Tyr, Phe, Trp, His)를 비롯하여, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 이전에 규정되었다. 따라서, 폴리펩티드에서 아미노산 잔기가 동일한 측쇄 패밀리로부터 다른 아미노산 잔기로 대체되면, 치환은 보존성인 것으로 고려된다. 다른 구체예에서, 아미노산 잔기의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성에서 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 보존성으로 대체될 수 있다.
- [0108] 비보존성 치환은 (a) 양전기성 측쇄를 갖는 잔기 (가령, Arg, His 또는 Lys)가 음전기성 잔기 (가령, Glu 또는 Asp)를 대체하거나, 또는 이것에 의해 대체되는 것들, (b) 친수성 잔기 (가령, Ser 또는 Thr)가 소수성 잔기 (가령, Ala, Leu, Ile, Phe 또는 Val)를 대체하거나, 또는 이것에 의해 대체되는 것들, (c) Cys 또는 Pro가 임의의 다른 잔기를 대체하거나, 또는 이것에 의해 대체되는 것들, 또는 (d) 부피가 큰 소수성 또는 방향족 측쇄를 갖는 잔기 (가령, Val, His, Ile 또는 Trp)가 더욱 작은 측쇄를 갖는 잔기 (가령, Ala 또는 Ser) 또는 측쇄가 없는 잔기 (가령, Gly)를 대체하거나, 또는 이것에 의해 대체되는 것들을 포함한다.
- [0109] 다른 치환은 쉽게 확인될 수 있다. 가령, 아미노산 알라닌의 경우에, 치환은 D-Ala, Gly, 베타-Ala, L-Cys 및

D-Cys 중에서 한 가지로부터 취해질 수 있다. 리신의 경우에, 대체는 D-Lys, Arg, D-Arg, 호모-Arg, Met, D-Met, 오르니틴, 또는 D-오르니틴 중에서 한 가지일 수 있다. 일반적으로, 단리된 폴리펩티드의 성질에서 변화를 유도하는 것으로 예상될 수 있는 기능적으로 중요한 영역에서 치환은 (a) 극성 잔기 (가령, Ser 또는 Thr)가 소수성 잔기 (가령, Leu, Ile, Phe 또는 Ala)를 대체하는 (또는 이것에 의해 대체되는) 것들; (b) Cys 잔기가 임의의 다른 잔기를 대체하는 (또는 이것에 의해 대체되는) 것들; (c) 양전기성 측쇄를 갖는 잔기 (가령, Lys, Arg 또는 His)가 음전기성 측쇄를 갖는 잔기 (가령, Glu 또는 Asp)를 대체하는 (또는 이것에 의해 대체되는) 것들; 또는 (d) 부피가 큰 측쇄를 갖는 잔기 (가령, Phe)가 이런 측쇄를 갖지 않는 잔기 (가령, Gly)를 대체하는 (또는 이것에 의해 대체되는) 것들이다. 전술한 비보존성 치환 중에서 한 가지가 단백질의 기능적 성질을 변경할 가능성 역시 단백질의 기능적으로 중요한 영역에 대하여 치환의 위치에 상관된다: 일부 비보존성 치환은 따라서, 생물학적 성질에 대한 효과가 거의 또는 전혀 없을 수 있다.

[0110] 용어 "아미노산 삽입"은 부모 서열에서 존재하는 2개의 아미노산 잔기 사이에 새로운 아미노산 잔기를 도입하는 것을 지칭한다. 아미노산 잔기는 예로서, 화학적 펩티드 합성을 통해 또는 당해 분야에서 공지된 재조합 방법을 통해 부모 서열에 삽입될 수 있다. 따라서, 관용구 "위치 X 및 Y 사이에 삽입" 또는 "Kabat 위치 X 및 Y 사이에 삽입" (여기서 X 및 Y는 아미노산 잔기 위치에 상응한다) (가령, 위치 239 및 240 사이에 시스테인 아미노산 잔기 삽입)은 X 및 Y 위치 사이에 아미노산 잔기의 삽입, 그리고 또한, 위치 X 및 Y에서 아미노산 잔기를 인코딩하는 코돈 사이에 아미노산 잔기를 인코딩하는 코돈의 핵산 서열의 삽입을 지칭한다.

[0111] 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열 사이에 용어 "서열 동일성 퍼센트" 또는 "동일성 퍼센트"는 이들 두 서열의 최적 정렬을 위해 도입되어야 하는 부가 또는 결실 (다시 말하면, 갭)을 고려하여, 비교 윈도우 위에서 이들 서열에 의해 공유된 동일한 정합된 위치의 숫자를 지칭한다. 정합된 위치는 동일한 뉴클레오티드 또는 아미노산이 표적 및 참고 서열 둘 모두에서 제시되는 임의의 위치이다. 표적 서열에서 제시된 갭은 계수되지 않는데, 그 이유는 갭은 뉴클레오티드 또는 아미노산이 아니기 때문이다. 유사하게, 참고 서열에서 제시된 갭은 계수되지 않는데, 그 이유는 표적 서열 뉴클레오티드 또는 아미노산이 계수되고, 참고 서열로부터 뉴클레오티드 또는 아미노산은 계수되지 않기 때문이다. 서열 동일성의 백분율은 동일한 아미노산 잔기 또는 핵산 염기가 양쪽 서열에서 발생하는 위치의 숫자를 결정하여 정합된 위치의 숫자를 산출하고, 정합된 위치의 숫자를 비교 윈도우 내에 위치의 총수로 나눗셈하고, 그리고 결과에 100을 곱셈하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다. 두 서열 사이에 서열의 비교 및 서열 동일성 퍼센트의 결정은 쉽게 가용한 소프트웨어 프로그램을 이용하여 달성될 수 있다. 적합한 소프트웨어 프로그램은 다양한 공급원으로부터, 그리고 단백질 및 뉴클레오티드 서열 둘 모두의 정렬에 가용하다. 서열 동일성 퍼센트를 결정하는데 적합한 한 가지 프로그램은 U.S. 정부의 미국 국립 생물공학 정보 센터 BLAST 웹사이트 (blast.ncbi.nlm.nih.gov)로부터 가용한 BLAST 프로그램의 조의 일부인 b12seq이다. B12seq는 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘을 이용하여 두 서열 사이에 비교를 수행한다. BLASTN은 핵산 서열을 비교하는데 이용되고, 반면 BLASTP는 아미노산 서열을 비교하는데 이용된다. 다른 적합한 프로그램은 가령, EMBOSS 생물정보학 프로그램의 조의 일부이고, 그리고 또한, www.ebi.ac.uk/Tools/psa에서 유럽 생물정보학 연구소 (EBI)로부터 가용한 Needle, Stretcher, Water 또는 Matcher이다.

[0112] CDR 또는 한 세트의 CDR을 보유하기 위한 구조는 일반적으로, 항체 중쇄 또는 경쇄 서열 또는 이의 실제적인 부분일 것인데, 여기서 상기 CDR 또는 CDR의 세트는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 자연발생 VH 및 VL 항체 가변 도메인의 CDR 또는 CDR의 세트에 상응하는 위치에서 위치된다. 면역글로불린 가변 도메인 및 이들의 CDR의 구조와 위치는 프로그램 및 공지된 가변 도메인 잔기 넘버링 시스템, 예를 들면, Chothia, Chothia+ 및 Kabat를 이용하여 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있고, 그리고 본원에서 전체적으로 참조로서 편입되는 Kabat (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Edition, U.S. DHHS, 1987, 그리고 인터넷에서 가용한 도구 (가령, bioinf.org.uk/abyss/sequence_input/key_annotation/key_annotation.html; 및 immuno.bme.nwu.edu)에서)를 참고하여 일과적으로 결정될 수 있다.

[0113] CDR은 또한, 다른 골격, 예를 들면, 섬유결합소, 시토크롬 B, 알부민 (가령, ALBUdAb (Domantis/GSK) 및 ALBKunitz (Dyax)), 3 또는 6개 아미노산의 비구조화된 반복 서열 (가령, PASylation® 기술 및 XTEN® 기술), 그리고 엘라스틴-유사 반복 도메인을 내포하는 서열 (가령, U.S. 특허 출원 번호 61/442,106을 참조하는데, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에 의해 보유될 수 있다.

[0114] 본원에서 명시된 바와 실제로 동일한 CDR 아미노산 서열은 인간 가변 도메인 또는 이의 실제적인 부분에서 CDR로서 보유될 수 있다. 본원에서 명시된 바와 실제로 동일한 HCDR3 서열은 본 발명의 구체예를 대표하고, 그리고 이들 각각은 인간 중쇄 가변 도메인 또는 이의 실제적인 부분에서 HCDR3으로서 보유될 수 있다.

- [0115] 본 발명에서 이용된 가변 도메인은 임의의 생식계열 또는 재배열된 인간 가변 도메인으로부터 획득될 수 있거나, 또는 공지된 인간 가변 도메인의 공통 서열에 근거된 합성 가변 도메인일 수 있다. CDR 서열 (가령, CDR3)은 제조할 DNA 기술을 이용하여, CDR (가령, CDR3)을 결여하는 가변 도메인의 레퍼토리 내로 도입될 수 있다.
- [0116] 가령, Marks *et al.*, (*Bio/Technology* 10:779-783 (1992); 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)은 가변 도메인 구역의 5' 단부에서 또는 여기에 인접하게 지향된 공통 프라이머가 인간 VH 유전자의 세 번째 프레임워크 영역에 대한 공통 프라이머와 함께 이용되어, CDR3을 결여하는 VH 가변 도메인의 레퍼토리를 제공하는 항체 가변 도메인의 레퍼토리를 생산하는 방법을 제공한다. Marks 등은 이러한 레퍼토리가 특정 항체의 CDR3과 어떻게 조합될 수 있는지를 더욱 설명한다. 유사한 기술을 이용하여, 본 발명의 CDR3-유래된 서열은 CDR3을 결여하는 VH 또는 VL 도메인의 레퍼토리나 뒤섞일 수 있고, 그리고 뒤섞인 완전한 VH 또는 VL 도메인은 동계 VL 또는 VH 도메인과 조합되어 항원 결합 단백질을 제공할 수 있다. 레퍼토리는 이후, 적합한 항원 결합 단백질이 선별될 수 있도록, 적합한 숙주 시스템, 예를 들면, 국제 출원 공개 번호 W092/01047의 파지 전사 시스템, 또는 Kay *et al.*, (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, San Diego: Academic Press를 비롯한 기존 문헌의 차후 큰 몸체 중에서 한 가지에서 전사될 수 있다. 레퍼토리는 10⁴ 개별 구성원으로부터 상향, 예를 들면, 10⁶ 내지 10⁸, 또는 10¹⁰ 구성원으로부터 무언가로 구성될 수 있다. 다른 적합한 숙주 시스템은 효모 전사, 세균 전사, T7 전사 및 리보솜 전사를 포함한다. 리보솜 전사의 리뷰를 위해, Lowe *et al.*, *Curr. Pharm. Biotech.* 517-527 (2004) 및 국제 출원 공개 번호 W092/01047을 참조하는데, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 유사한 뒤섞음 또는 조합 기술이 또한, Stemmer (*Nature* 370:389-391 (1994), 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다)에 의해 개시되는데, 이것은 β -락타마아제 유전자에 관계하여 상기 기술을 설명하지만, 상기 접근법이 항체의 산출에 이용될 수 있다는 것을 관찰한다.
- [0117] ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 이것이 ALK7에 대한 참고 분자의 결합을 상당한 수준까지 차단하는 정도까지 ALK7에 결합하면, ALK7에 결합에 대해 참고 분자"와 경쟁"하는 것으로 일컬어진다. ALK7에 결합에 대해 경쟁하고, 그리고 따라서, ALK7에 대한 다른 것의 결합을 간섭하거나, 차단하거나 또는 "교차-차단"하는 단백질의 능력은 예로서, 경쟁 ELISA 검정을 비롯한 당해 분야에서 공지된 임의의 표준 경쟁적 결합 검정에 의해, 표면 플라스몬 공명 (SPR; BIAcore®, Biosensor, Piscataway, N.J.)에 의해, 또는 Scatchard *et al.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660-672 (1949))에 의해 설명된 방법에 따라서 결정될 수 있다. ALK7-결합 단백질은 ALK7에 참고 분자의 결합을 예로서, 최소한 90%, 최소한 80%, 최소한 70%, 최소한 60%, 또는 최소한 50% 경쟁적으로 저해하는 것으로 일컬어질 수 있다. 일부 구체예에 따라서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 참고 분자의 결합을 최소한 90%, 최소한 80%, 최소한 70%, 최소한 60%, 또는 최소한 50% 경쟁적으로 저해한다. 다른 구체예에 따라서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 참고 분자의 결합을 최소한 90%, 최소한 80%, 최소한 70%, 최소한 60%, 또는 최소한 50% 경쟁적으로 저해한다.
- [0118] **ALK7-결합 단백질**
- [0119] ALK7에 특이적으로 결합하는 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK-7 결합 단백질이 제공된다. 일부 구체예에서, ALK7 결합 단백질은 항체이다. 추가 구체예에서, 항체는 길항제 항-ALK7 항체이다.
- [0120] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "ALK7"은 임의의 종으로부터 액티빈 수용체-유사 키나아제-7 단백질의 패밀리, 그리고 돌연변이유발 또는 다른 변형에 의해 이런 ALK7 단백질로부터 유래된 변이체를 지칭한다. 본원에서 ALK7에 대한 참조는 현재 확인된 형태 중에서 한 가지에 대한 참조인 것으로 이해된다. ALK7 패밀리의 구성원은 일반적으로, 시스템-풍부한 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 그리고 예측된 세린/트레오닌 키나아제 활성을 갖는 세포질 도메인으로 구성된 막경유 단백질이다. 인간 ALK7의 다양한 자연발생 동종형이 있다. 정준 인간 ALK7 동종형 1 전구체 단백질 (NCBI Ref Seq NP_660302.2)의 서열은 다음과 같다:
- [0121] 1 MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPLGLKVCV LLCSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI
- [0122] 61 KSCVSLPELN AQVFCSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TASPNAKLG PMELAIITV
- [0123] 121 PVCLLSIAAM LTVWACGRQ CSYRKKKRPV VEEPLSECNL VNAGKTLKDL IYDVTASGSG
- [0124] 181 SGLPLLVRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER SWFREAEIYQ
- [0125] 241 TVMLRHENIL GFIAADNKN GTWTQLWLV EYHEQGSYLD YLNRNIVTVA GMIKLALSIA

- [0126] 301 SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCTCAIA DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN
- [0127] 361 PKVGTKRYMA PEMDDTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE IARRCSVGGI VEEYQLPYD
- [0128] 421 MVPSPDSIEE MRKVVCQKF RPSIPNQWS CEALRMGRI MRECWYANGA ARLTALRIKK
- [0129] 481 TISQLCVKED CKA (서열 번호: 85). 신호 펩티드는 단일 밑줄에 의해 표시되고, 그리고 세포의 도메인은 굵은 글꼴로 표시된다.
- [0130] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 TGF-베타 수용체 패밀리에 속하는 구성원이 아닌 대조 단백질에 대한 ALK7-결합 단백질의 친화성보다 최소한 100, 500 또는 1000 배 큰 친화성으로 ALK7에 결합한다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 결합하고, 그리고 $<1 \mu\text{M}$, $<100 \text{ nM}$, $<10 \text{ nM}$, $<1 \text{ nM}$, $<0.1 \text{ nM}$, $<10 \text{ pM}$, $<1 \text{ pM}$, 또는 $<0.1 \text{ pM}$ 의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 $\leq 1 \mu\text{M}$ 및 $\geq 0.1 \text{ pM}$, $\leq 100 \mu\text{M}$ 및 $\geq 0.1 \text{ pM}$, 또는 $\leq 100 \mu\text{M}$ 및 $\geq 1 \text{ pM}$ 의 범위 내에서 인간 ALK7에 대한 K_D 를 갖는다.
- [0131] 일부 구체예에서, BIACORE® 분석은 참고 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)에 의한 ALK7 단백질에 결합과 경쟁하거나/차단하는 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)의 능력을 결정하는데 이용된다. BIACORE® 기기 (가령, BIACORE® 3000)이 제조업체의 권고에 따라서 작동되는 추가 구체예에서, ALK7-Fc 융합 단백질은 ALK7-코팅된 표면을 산출하기 위해, 미리 부착된 항-niFc IgG에 의해 CM5 BIACORE® 칩에서 포획된다. 전형적으로, 200-800 공명 단위의 ALK7-Fc (이합체성)가 칩에 연계될 것이다 (결합의 쉽게 측정가능한 수준을 제공하지만, 이용되는 시험 시약의 농도에 의해 쉽게 가포화되는 양).
- [0132] 서로 경쟁하거나/차단하는 능력에 대해 사정되는 2가지 ALK7-결합 단백질 (A^* 및 B^* 로 명명됨)은 시험 혼합물을 창출하기 위해 적합한 완충액에서 결합 부위의 1 대 1 몰 비율에서 혼합된다. 결합 부위 기초에서 농도를 계산할 때, ALK7-결합 단백질의 분자량은 ALK7-결합 단백질 상에서 ALK7-결합 부위의 숫자에 의해 나뉘어진 ALK7-결합 단백질의 전체 분자량인 것으로 가정된다. 시험 혼합물 내에 각 ALK7-결합 단백질 (다시 말하면, A^* 및 B^*)의 농도는 BIACORE® 칩에서 포획된 ALK7-Fc 분자 상에서 ALK7-결합 단백질에 대한 결합 부위를 쉽게 포화시킬 만큼 높아야 한다. 혼합물 내에 A^* 및 B^* ALK7-결합 단백질은 동일한 몰 농도에 있고 (결합 기초에서), 그리고 상기 농도는 전형적으로, 1.00 및 1.5 마이크로몰 사이일 것이다 (결합 부위 기초에서). ALK7-결합 단백질 A^* 단독 및 ALK7-결합 단백질 B^* 단독을 내포하는 별개의 용액이 또한 제조된다. 이들 용액에서 ALK7-결합 단백질 A^* 및 ALK7-결합 단백질 B^* 는 시험 혼합물에서와 동일한 완충액 내에서 및 동일한 농도에서 있어야 한다. 시험 혼합물은 ALK7-Fc-코팅된 BIACORE® 칩 위에 통과되고, 그리고 결합의 총량이 기록된다. 칩은 이후, 칩-결합된 ALK7-Fc를 손상시키지 않으면서, 결합된 ALK7-결합 단백질을 제거하는 방식으로 처리된다. 전형적으로, 이것은 칩을 30 mM HCl로 60 초 동안 처리함으로써 행해진다. ALK7-결합 단백질 A^* 단독의 용액이 이후, ALK7-Fc-코팅된 표면 위에 통과되고, 그리고 결합의 양이 기록된다. 칩은 칩-결합된 ALK7-Fc를 손상시키지 않으면서, 결합된 항체를 제거하기 위해 다시 한 번 처리된다. ALK7-결합 단백질 B^* 단독의 용액이 이후, ALK7-Fc-코팅된 표면 위에 통과되고, 그리고 결합의 양이 기록된다. ALK7-결합 단백질 A^* 및 ALK7-결합 단백질 B^* 의 혼합물의 최대 이론적 결합이 그 다음 계산되고, 그리고 ALK7 표면 단독 위에 통과될 때 각 ALK7-결합 단백질의 결합의 합계가 계산된다. 혼합물의 실제 기록된 결합이 이러한 이론적 최대보다 적으면, 이들 2개의 ALK7-결합 단백질은 서로 경쟁하거나/차단한다. 따라서, 일반적으로, 차단 ALK7-결합 단백질은 BIACORE® 차단 검정 동안 및 두 번째 ALK7-결합 단백질의 존재에서, 기록된 결합이 조합으로 이들 2가지 ALK7-결합 단백질의 최대 이론적 결합의 80% 및 0.1% 사이 (가령, 80% > 내지 4%), 특정하게는 최대 이론적 결합의 75% 및 0.1% 사이 (가령, 75% 내지 4%), 그리고 더욱 특정하게는 최대 이론적 결합 (상기 규정된 바와 같은)의 70% 및 0.1% 사이 (가령, 70% 내지 4%)이도록, 상기 검정에서 ALK7에 결합할 것이다.
- [0133] 앞서 설명된 BIACORE® 검정은 2개의 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체가 ALK7에 결합에 대해 서로 경쟁하거나/차단하는 지를 결정하는데 이용되는 예시적인 검정이다. 드문 경우에, 특정 ALK7-결합 단백질은 항-Fc IgG를 통해 CM5 BIACORE® 칩에 연계된 ALK7-Fc에 결합할 수 없다 (이것은 ALK7 상에서 유관한 결합 부위가 Fc에 ALK7 연쇄에 의해 차폐되거나 또는 파괴될 때 발생할 지도 모른다). 이런 경우에, 차단은 ALK7의 태깅된 버전, 예를 들면, C 말단 His-태깅된 ALK7을 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 특정 형식에서, 항-His 항체가 BIACORE® 칩에 연계될 것이고, 그리고 이후, His-태깅된 ALK7이 칩의 표면 위에 통과되고 항-His 항체에 의해

포획될 것이다. 교차 차단 분석은 각 칩 재생 주기 후, 새로운 His-태깅된 ALK7이 항-His 항체로 코팅된 표면 위에 되돌려 부하될 것이라는 점을 제외하고, 앞서 설명된 바와 본질적으로 동일하게 실행될 것이다. 게다가, 다양한 다른 공지된 태그 및 태그 결합 단백질 조합이 이런 차단 분석에 이용될 수 있다 (가령, 항-HA 항체와 함께 HA 태그; 항-FLAG 항체와 함께 FLAG 태그; 스트렙타비딘과 함께 비오티인 태그). 다음은 ALK7-결합 단백질이 ALK7에 참고 ALK7-결합 단백질의 결합을 차단하거나 또는 차단할 수 있는 지를 결정하기 위한 ELISA 검정을 일반적으로 설명한다.

[0134] 일부 구체예에서, ALK7에 결합에 대해 참고 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체 또는 ALK7 리간드)와 경쟁하는 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)의 능력을 결정하는데 ELISA가 이용된다. 이런 검정의 일반적인 원리는 참고 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)을 ELISA 평판의 웰 위에 코팅하는 것이다. 과잉 양의 두 번째 잠재적으로 차단, 시험 ALK7-결합 단백질이 용해 상태에서 첨가된다 (다시 말하면, ELISA 평판에 결합되지 않음). 한정된 양의 ALK7 (또는 대안으로 ALK7-Fc)이 이후, 웰에 첨가된다. 코팅된 참고 ALK7-결합 단백질 및 시험 ALK7-결합 단백질은 용해 상태에서, 한정된 숫자의 ALK7 (또는 ALK7-Fc) 분자의 결합에 대해 경쟁한다. 평판은 코팅된 참조 ALK7-결합 단백질에 의해 결합되지 않은 ALK7을 제거하고, 그리고 또한, 시험 용액 상 ALK7-결합 단백질뿐만 아니라 시험 용액 상 ALK7-결합 단백질 및 ALK7 사이에 형성된 임의의 복합체를 제거하기 위해 세척된다. 결합된 ALK7의 양은 이후, 적절한 ALK7 검출 시약을 이용하여 측정된다. ALK7에 코팅된 참고 ALK7-결합 단백질의 결합을 차단할 수 있는 용해 상태에서 시험 ALK7-결합 단백질은 코팅된 참고 ALK7-결합 단백질이 두 번째, 용액 상 시험 ALK7-결합 단백질의 부재에서 결합할 수 있는 ALK7 분자의 숫자에 비하여, 코팅된 참고 ALK7-결합 단백질이 결합할 수 있는 ALK7 분자의 숫자에서 감소를 유발할 수 있을 것이다. 검정에 대한 배경 신호는 코팅된 참고 ALK7-결합 단백질, 용액 상 시험 ALK7-결합 단백질, ALK7 완충액 단독 (다시 말하면, ALK7 없음) 및 ALK7 검출 시약을 포함하는 웰에서 획득된 신호로서 규정된다. 검정에 대한 양성 대조 신호는 코팅된 참고 ALK7-결합 단백질, 용액 상 시험 ALK7-결합 단백질 완충액 단독 (다시 말하면, 용액 상 시험 ALK7-결합 단백질 없음), ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB) 검출 시약을 포함하는 웰에서 획득된 신호로서 규정된다. ELISA 검정은 배경 신호의 최소한 3 배의 양성 대조 신호를 갖는 방식으로 실행된다. 방법론적 인공물에 대한 대조로서, 교차 차단 검정이 앞서 설명된 형식으로 실행되고, 그리고 또한, 코팅된 항체로서 시험 ALK7-결합 단백질 및 용액 상 항체로서 참고 ALK7-결합 단백질로 반전될 수 있다.

[0135] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 TGF-베타 수용체 패밀리를 구성원이 아닌 대조 단백질에 대한 ALK7-결합 단백질의 친화성보다 최소한 100, 500 또는 1000배 큰 친화성으로 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 TGF-베타 수용체 패밀리를 구성원이 아닌 대조 단백질에 대한 ALK7-결합 단백질의 친화성보다 최소한 100, 500, 또는 1000 배 큰 친화성으로 ALK7에 결합한다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 결합하고, 그리고 $<1 \mu\text{M}$, $<100 \text{ nM}$, $<10 \text{ nM}$, $<1 \text{ nM}$, $<0.1 \text{ nM}$, $<10 \text{ pM}$, $<1 \text{ pM}$, 또는 $<0.1 \text{ pM}$ 의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 $\leq 1 \mu\text{M}$ 및 $\geq 0.1 \text{ pM}$, $\leq 100 \mu\text{M}$ 및 $\geq 0.1 \text{ pM}$, 또는 $\leq 100 \mu\text{M}$ 및 $\geq 1 \text{ pM}$ 의 범위 내에서 인간 ALK7에 대한 K_D 를 갖는다.

[0136] 일부 구체예에서, 세포-기초된 지질분해 저해 검정이 포유류 백색 지방세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 감소시키는 (저해하는) ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항-ALK7 항체)의 능력을 결정하는데 이용된다. 일부 구체예에서, 지질분해 저해 검정은 ALK7 활성을 감소시키는 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)의 능력을 결정하기 위해 성숙 백색 지방세포 (가령, 인간, 생쥐, 또는 쥐)를 이용하여 수행된다. 지질분해 검정을 수행하기 위한 키트, 시약 및 방법은 상업적으로 가용하고 당해 분야에서 공지된다. 특정한 구체예에서, 지질분해 저해 검정은 본원의 실시예에서 제공된 바와 같이 수행된다. 다른 구체예에서, 상기 검정은 상업적으로 가용한 지질분해 검정 키트 (가령, BioAssay Systems, EnzyChrom™ 지방용해 검정 키트, 카탈로그 번호 EAPL-200; Abcam 카탈로그 번호 ab185433; Zen-Bio, 카탈로그 번호 LIP-1-NCL1; BioVision, 카탈로그 번호 K577-100; Sigma-Aldrich, 카탈로그 번호 MAK211; 및 AdipoLyze™ 지질분해 검출 검정, Lonza, 카탈로그 번호 193339)에서 제공된 바와 같은 사용설명서 및 시약에 따라서 수행된다.

[0137] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제이고, 그리고 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된 지질분해 저해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이), 성숙 백색 지방 세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 65%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 증가시킨다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10%

내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된 지질분해 저해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이), 성숙 백색 지방 세포에서 지질분해를 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 약 100% 증가시킨다.

- [0138] ALK7 신호전달에 의존하는 약력학적 파라미터는 ALK7을 중화시키고 치료적 유익성을 제공할 수 있는 결합 단백질을 확인하기 위한, ALK7-결합 단백질의 생체내 시험에 대한 종결점으로서 예측될 수 있다. ALK7 중화 결합 작용제는 이런 약력학적 파라미터에서, 운반체-처리된 동물과 비교하여 통계학적으로 유의한 변화를 유발할 수 있는 것으로서 규정된다. 이런 생체내 시험은 임의의 적합한 포유동물 (가령, 생쥐, 쥐, 또는 원숭이)에서 수행될 수 있다.
- [0139] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하는 항체이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 전장 항-ALK7 항체이다. 추가 구체예에서, 항체는 단일클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 이중특이적 항체, 다중특이적 항체, 또는 이들의 ALK7-결합 항체 단편이다.
- [0140] 일부 구체예에서, 항-ALK7 항체는 ALK7-결합 항체 단편이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 항체 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자이다. 추가 구체예에서, ALK7-항체는 Fd, 단일 사슬 Fv(scFv), 이황화 연결된 Fv, V-NAR 도메인, IgNar, 인트라바디, IgG△CH2, 미니바디, F(ab')₃, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, 단일-도메인 항체, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂, scFv-Fc 또는 비스-scFv이다.
- [0141] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL을 포함하는 항체이다. 일부 구체예에서, 항-ALK7 항체는 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 중쇄 면역글로불린 불변 영역을 포함한다: (a) 인간 IgA 불변 영역, 또는 이의 단편; (b) 인간 IgD 불변 영역, 또는 이의 단편; (c) 인간 IgE 불변 도메인, 또는 이의 단편; (d) 인간 IgG1 불변 영역, 또는 이의 단편; (e) 인간 IgG2 불변 영역, 또는 이의 단편; (f) 인간 IgG3 불변 영역, 또는 이의 단편; (g) 인간 IgG4 불변 영역, 또는 이의 단편; 그리고 (h) 인간 IgM 불변 영역, 또는 이의 단편. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편, 예를 들면, 인간 IgG 불변 영역 또는 이의 단편을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 변경된 작동체 기능 및/또는 반감기를 갖거나, 또는 갖도록 돌연변이된 중쇄 면역글로불린 불변 도메인을 포함한다.
- [0142] 특정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 작동체 기능을 감소시키는 돌연변이를 내포하는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체이다 (가령, Idusogie *et al.*, *J. Immunol.* 166:2571-2575 (2001); Sazinsky *et al.*, *PNAS USA* 105:20167-20172 (2008); Davis *et al.*, *J. Rheumatol.* 34:2204-2210 (2007); Bolt *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 23:403-411 (1993); Alegre *et al.*, *Transplantation* 57:1537-1543 (1994); Xu *et al.*, *Cell Immunol.* 200:16-26 (2000); Cole *et al.*, *Transplantation* 68:563-571 (1999); Hutchins *et al.*, *PNAS USA* 92:11980-11984 (1995); Reddy *et al.*, *J. Immunol.* 164:1925-1933 (2000); WO97/11971 및 WO07/106585; U.S. Appl. Publ. 2007/0148167A1; McEarchern *et al.*, *Blood* 109:1185-1192 (2007); Strohl, *Curr. Op. Biotechnol.* 20:685-691 (2009); 및 Kumagai *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.* 47:1489-1497 (2007)을 참조하는데, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).
- [0143] 일부 구체예에서, 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편은 야생형 IgG 불변 도메인에 비하여 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하는데, 여기서 변형된 IgG는 야생형 IgG 불변 도메인을 갖는 IgG의 반감기와 비교하여 감소된 ADCC를 갖는다. ADCC를 감소시키는 제공된 항체에서 내포된 Fc 서열 가공 변형의 실례는 다음에 상응하는 하나 또는 그 이상의 변형을 포함한다: IgG1-K326W, E333S; IgG2-E333S; IgG1-N297A; IgG1-L234A, L235A; IgG2-V234A, G237A; IgG4-L235A, G237A, E318A; IgG4-S228P, L236E; IgG2-EU 서열 118-260; IgG4-EU 서열 261-447; IgG2-H268Q, V309L, A330S, A331S; IgG1-C220S, C226S, C229S, P238S; IgG1-C226S, C229S, E233P, L234V, L235A; 및 IgG1-L234F, L235E, P331S, 여기서 위치 넘버링은 Kabat에서와 같은 EU 색인에 따른다.
- [0144] 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 감소된 CDC 활성을 갖거나 또는 갖도록 돌연변이된 중쇄 면역글로불린 불변 도메인을 포함한다. 특정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 CDC 활성을 감소시키는 돌연변이를 내포하는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체이다 (가령, WO97/11971 및 WO07/106585; U.S. 출원 공개 2007/0148167A1; McEarchern *et al.*, *Blood* 109:1185-1192 (2007); Hayden-Ledbetter *et al.*, *Clin. Cancer* 15:2739-2746 (2009); Lazar *et al.*, *PNAS USA* 103:4005-4010 (2006); Bruckheimer *et al.*, *Neoplasia*

11:509-517 (2009); Strohl, *Curr. Op. Biotechnol.* 20:685691 (2009); 및 Sazinsky *et al.*, *PNAS USA* 105:20167-20172 (2008)를 참조하고; 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다). CDC를 감소시키는 항-ALK7 항체에서 내포된 Fc 서열 가공 변형의 실례는 다음에 상응하는 하나 또는 그 이상의 변형을 포함한다: IgG1S239D, A330L, I332E; IgG2 EU 서열 118-260; IgG4-EU 서열 261-447; IgG2-H268Q, V309L, A330S, A331S; IgG1-C226S, C229S, E233P, L234V, L235A; IgG1L234F, L235E, P331S; 그리고 IgG1- C226S, P230S.

[0145] 추가 구체예에서, 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편은 야생형 IgG 불변 도메인에 비하여 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 변형된 IgG는 야생형 IgG 불변 도메인을 갖는 IgG의 반감기와 비교하여 증가된 반감기를 갖는다. 가령, IgG 불변 도메인은 위치 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 및 428-436에서 아미노산 잔기의 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 내포할 수 있고, 여기서 아미노산 위치 넘버링은 Kabat에서 진술된 바와 같은 EU 색인에 따른다. 일정한 구체예에서, IgG 불변 도메인은 Kabat 위치 252에서 아미노산의 Tyr, Phe, Trp 또는 Thr로 치환; Kabat 위치 254에서 아미노산의 Thr로 치환; Kabat 위치 256에서 아미노산의 Ser, Arg, Gln, Glu, Asp 또는 Thr로 치환; Kabat 위치 257에서 아미노산의 Leu로 치환; Kabat 위치 309에서 아미노산의 Pro로 치환; Kabat 위치 311에서 아미노산의 Ser로 치환; Kabat 위치 428에서 아미노산의 Thr, Leu, Phe 또는 Ser로 치환; Kabat 위치 433에서 아미노산의 Arg, Ser, Iso, Pro 또는 Gln으로 치환; 또는 Kabat 위치 434에서 아미노산의 Trp, Met, Ser, His, Phe 또는 Tyr로 치환 중에서 하나 또는 그 이상을 내포할 수 있다. 더욱 특정하게는, IgG 불변 도메인은 Kabat 위치 252에서 아미노산의 Tyr로 치환, Kabat 위치 254에서 아미노산의 Thr로 치환, 그리고 Kabat 위치 256에서 아미노산의 Glu로 치환을 비롯하여, 야생형 인간 IgG 불변 도메인에 비하여 아미노산 치환을 내포할 수 있다.

[0146] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 경쇄 면역글로불린 불변 영역을 포함하는 항체이다. 추가 구체예에서, 항체는 인간 Ig 카파 불변 영역 또는 인간 Ig 람다 불변 영역을 포함한다.

[0147] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍 내에 존재한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍 내에 존재하고: (a) 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열; (b) 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열; (c) 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열; 그리고 (d) 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0148] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 표 1B에서 개시된 VH 및 VL 쌍 내에 존재한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍 내에 존재하고: (a) 서열 번호:152의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열; (b) 서열 번호:159의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열; 그리고 (c) 서열 번호:166의 VH 서열 및 서열 번호:171; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0149] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍 내에 존재한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서 이들 CDR은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍 내에 존재하고: (a) 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열; (b) 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열; (c) 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열; (d) 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열; 그리고 (e) 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0150] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR: (a) VH-CDR1, VHCDR2 및 VH-CDR3, 또는 (b) VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 CDR의 상기 세트는 본원에서 개시된 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서 CDR의 상기 세트는 표 1A에서 개시된 VH 또는 VL 서열에서 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는다.

[0151] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR: (a) VH-CDR1, VHCDR2 및 VH-CDR3, 또는 (b) VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 CDR의 상기 세트는 본원에서 개시된 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또

는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서 CDR의 상기 세트는 표 1B에서 개시된 VH 또는 VL 서열에서 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는다.

[0152] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR: VH-CDR1, VHCDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3을 포함하고, 여기서 CDR의 상기 세트는 본원에서 개시된 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 한 세트의 CDR을 포함하고, 여기서 CDR의 상기 세트는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍에서 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는다.

[0153] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를

갖는다.

[0154]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:156의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:157의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:184의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:163의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:164의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:167의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:168의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:169의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0155]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함하고; (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노

산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (e)(i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0156] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0157] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:156의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:157의 아미노산 서열을 포함

하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:163의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:1164의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:168의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:169의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0158]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; (b)(i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; (c)(i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함하고; (d)(i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (e)(i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다.

[0159]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 액티빈 B를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 ActRIIA 또는 ActRIIB와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되

는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0160]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 액티빈 B를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0161]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또

는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0162]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0163]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (a)(i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 액티빈 B를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 ActRIIA 또는 ActRIIB와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시

키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0164]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 액티빈 B를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0165]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경

쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIAcore® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0166] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIAcore® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0167] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 아래의 CDR의 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 10개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 한 세트의 CDR을 포함하고: (i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고; (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고; (iv) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고; (v) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (vi) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특

징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0168]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39 또는 57의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를

감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0169]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0170]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:19의 아미노산 서열을 포

합하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0171]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서,

ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0172]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:55의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:56의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0173]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:89의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령,

BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0174]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:103의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0175]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:115의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상

과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0176]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:126의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0177]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VH-CDR1, VH-CDR2 및 VH-CDR3, 여기서 (i) VH-CDR1은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VH-CDR2는 서열 번호:138의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VH-CDR3은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0178]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고

(g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0179]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:28의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:29의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0180]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:46의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:47의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-

베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0181]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:64의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:65의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0182]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:95의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:96의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0183]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:107의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:108의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될

때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0184]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:121의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:122의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0185]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:132의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:133의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상

의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0186]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서 CDR의 상기 세트는 CDR의 참고 세트와 동일하거나, 또는 상기 참고 세트로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개보다 적은 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 한 세트의 CDR을 포함하고: VL-CDR1, VL-CDR2 및 VL-CDR3, 여기서: (i) VL-CDR1은 서열 번호:145의 아미노산 서열을 포함하고; (ii) VL-CDR2는 서열 번호:146의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (iii) VL-CDR3은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

- [0187] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 VH-CDR3 또는 VL-CDR3 서열을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH-CDR3 또는 VL-CDR3 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 VH-CDR3 및 VL-CDR3 서열을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH-CDR3 및 VL-CDR3 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 VH-CDR3 또는 VL-CDR3 서열을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 VH-CDR3 및 VL-CDR3 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 VH-CDR3 또는 VL-CDR3 서열을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 VH-CDR3 및 VL-CDR3 서열을 포함한다.
- [0188] 일부 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.
- [0189] 일부 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일

부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0190]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:39의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:37의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0191]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:56의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:57의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:56의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:55의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고

하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0192] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1 및 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:3 또는 21의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다.

[0193] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2 및 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 그리고 서열 번호:3 또는 21의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다.

[0194] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1 및 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:39 또는 57의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다.

[0195] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2 및 서열 번호:37의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 서열 번호:37의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 그리고 서열 번호:39 또는 57의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다.

[0196] 일부 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:89의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:90의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:89의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:88의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서,

ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0197] 일부 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:104의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:102의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0198] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:115의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:116의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:115의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:114의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체

예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0199]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:126의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:127의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:126의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:125의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0200]

일부 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:164의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:164의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:138 또는 163의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:164의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:1 또는 137의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공

동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0201] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3 및 서열 번호:138의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:139의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3, 서열 번호:138의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:137의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0202] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1 및 서열 번호:89의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:88의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 서열 번호:89의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:90의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다.

[0203] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:89의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:89의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2 및 서열 번호:88의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:89의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 서열 번호:88의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 그리고 서열 번호:90의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다.

[0204] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1 및 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:102의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:104

의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다.

- [0205] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2 및 서열 번호:102의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:103의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 서열 번호:102의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 그리고 서열 번호:104의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다.
- [0206] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1 및 서열 번호:115의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:114의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 서열 번호:115의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:116의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다.
- [0207] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:115의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:115의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2 및 서열 번호:114의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:115의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 서열 번호:114의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 그리고 서열 번호:116의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다.
- [0208] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1 및 서열 번호:126의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:125의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 서열 번호:126의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:127의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다.
- [0209] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:126의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:126의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2 및 서열 번호:125의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:126의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 서열 번호:125의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 그리고 서열 번호:127의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다.
- [0210] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1 및 서열 번호:138의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:137의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 서열 번호:138의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 그리고 서열 번호:139의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다.
- [0211] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:138의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2를 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:138의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2 및 서열 번호:137의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:138의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR2, 서열 번호:137의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR1, 그리고 서열 번호:139의 아미노산 서열을 갖는 VH-CDR3을 포함한다.
- [0212] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:11의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:11의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:10의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티

빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0213] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:29의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:30의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:29의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:28의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0214] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:47의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:48의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:47의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:46의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는

GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0215] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:65의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:66의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:65의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:64의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0216] 추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:96의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:97의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:96의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:95의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에

대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0217]

추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:108의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:109의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:108의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:107의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0218]

추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:122의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:123의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:122의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:121의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는

그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0219] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:133의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:134의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:133의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:132의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0220] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3 및 서열 번호:146의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:147의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR3, 서열 번호:146의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR2, 그리고 서열 번호:145의 아미노산 서열을 갖는 VL-CDR1을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특

징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0221]

추가 구체예에서, 본 발명은 서열 번호:75, 78, 81 또는 84의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 3 (ABD3)을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:75의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:75의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3 및 서열 번호:74의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 2 (VH-ABD2)를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:75의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3, 서열 번호:74의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD2, 그리고 서열 번호:73의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 1 (VH-ABD1)을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:75의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:75의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3 및 서열 번호:74의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 2 (VH-ABD2)를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:75의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3, 서열 번호:74의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD2, 그리고 서열 번호:73의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 1 (VH-ABD1)을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:78의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:78의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3 및 서열 번호:77의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 2 (VH-ABD2)를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:78의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3, 서열 번호:77의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD2, 그리고 서열 번호:76의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 1 (VH-ABD1)을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:81의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:81의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3 및 서열 번호:80의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 2 (VH-ABD2)를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:81의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3, 서열 번호:80의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD2, 그리고 서열 번호:79의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 1 (VH-ABD1)을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:84의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:84의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3 및 서열 번호:83의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 2 (VH-ABD2)를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:84의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD3, 서열 번호:83의 아미노산 서열을 갖는 VH-ABD2, 그리고 서열 번호:82의 아미노산 서열을 갖는 VH-항원 결합 도메인 1 (VH-ABD1)을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의

TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0222] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 참고 VH 또는 VL과 비교하여 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 참고 VH 또는 VL과 비교하여 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 참고 VH 및 VL 쌍과 비교하여 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 및 VL 쌍을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 참고 VH 및 VL 쌍과 비교하여 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 및 VL 쌍을 포함한다.

[0223] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 참고 VH 또는 VL과 비교하여 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 참고 VH 및 VL 쌍과 비교하여 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 및 VL 쌍을 포함한다.

[0224] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:4로 구성된 군에서 선택되는 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:13의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (b)(i) 서열 번호:22의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:31의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (c)(i) 서열 번호:40, 170 또는 171의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:49의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 (d)(i) 서열 번호:58의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:67의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해

하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0225]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:91로 구성된 군에서 선택되는 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:98의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (b)(i) 서열 번호:105의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:110의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (c)(i) 서열 번호:117의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:124의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (d)(i) 서열 번호:128의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:135의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 (e)(i) 서열 번호:140의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:148의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일

부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0226]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:152로 구성된 군에서 선택되는 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:98의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; (b)(i) 서열 번호:159의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:110의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 (c)(i) 서열 번호:166의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열 및 (ii) 서열 번호:171의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0227]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:4의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:13의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현

하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 μ M의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0228] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:22의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:31의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 μ M의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0229] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:40의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:49의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c)

ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 μ M의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0230]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:58의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:67의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 μ M의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0231]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:91의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:98의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII

수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0232] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:105의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:110의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0233] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:117의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:124의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개,

5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0234]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:128의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:135의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0235]

추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VH 및 VL 쌍을 포함하고, 여기서 VH 서열은 서열 번호:140의 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 VL 서열은 서열 번호:148의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0236]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 (a) 서열 번호:4, (b) 서열 번호:22, (c) 서열 번호:40 및 (d) 서열 번호:58로 구성된 군에서 선택되는 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

갖는다.

[0237]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 (a) 서열 번호:91, (b) 서열 번호:105, (c) 서열 번호:117, (d) 서열 번호:128 및 (e) 서열 번호:140으로 구성된 군에서 선택되는 참고 VH 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VH 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0238]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 (a) 서열 번호:13; (b) 서열 번호:31; (c) 서열 번호:49; 및 (d) 서열 번호:67의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서,

ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0239]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 (a) 서열 번호:98; (b) 서열 번호:110; (c) 서열 번호:124; (d) 서열 번호:135 및 (e) 서열 번호:148의 참고 VL 서열로부터 총 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개보다 적은, 또는 제로의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는 VL 서열을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0240]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 참고 VH 또는 VL에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 참고 VH 또는 VL에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 참고 VH 또는 VL에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 3에서 개시된 참고 VH 또는 VL에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 또는 VL을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 참고 VH 및 VL에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 참고 VH 및 VL에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 참고 VH 및 VL에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고

하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0241]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 (a) 서열 번호:4에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (b) 서열 번호:22에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (c) 서열 번호:40에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH; 그리고 (d) 서열 번호:58에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0242]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 (a) 서열 번호:91에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (b) 서열 번호:105에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (c) 서열 번호:117에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH; (d) 서열 번호:128에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH; 그리고 (e) 서열 번호:140에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는

ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0243]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 (a) 서열 번호:13에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (b) 서열 번호:31에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (c) 서열 번호:49에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 그리고 (d) 서열 번호:67에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0244]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 (a) 서열 번호:98에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (b) 서열 번호:110에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (c) 서열 번호:124에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; (d) 서열 번호:135에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성; 그리고 (e) 서열 번호:148에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함하고; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는

GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0245]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:4에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:13에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (b)(i) 서열 번호:22에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:31에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (c)(i) 서열 번호:40에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:49에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 (d)(i) 서열 번호:58에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:67에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0246]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:152에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:98에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (b)(i) 서열 번호:159에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii)

서열 번호:110에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 (c)(i) 서열 번호:166에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:171에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0247]

일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a)(i) 서열 번호:91에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:98에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (b)(i) 서열 번호:105에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:110에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (c)(i) 서열 번호:117에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:124에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; (d)(i) 서열 번호:128에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:135에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 (e)(i) 서열 번호:140에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 (ii) 서열 번호:148에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내

지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0248]

한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:4에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:13에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:4의 VH 및 서열 번호:13의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0249]

한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:22에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:31에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:22의 VH 및 서열 번호:31의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내

지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0250]

한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:40에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:49에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:40의 VH 및 서열 번호:49의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0251]

한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:58에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:67에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:58의 VH 및 서열 번호:67의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-

ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0252]

한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:91에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:98에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:91의 VH 및 서열 번호:98의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0253]

한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:105에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:110에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:105의 VH 및 서열 번호:110의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령,

Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0254] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:117에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:124에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:117의 VH 및 서열 번호:124의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0255] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:128에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:135에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:128의 VH 및 서열 번호:135의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g)

ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0256] 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:140에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호:148에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:140의 VH 및 서열 번호:148의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0257] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a) 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열; (b) 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열; (c) 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열; 그리고 (d) 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRIIA/B를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고

(g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0258] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 VH 및 VL 쌍을 포함하고: (a) 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열; (b) 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열; (c) 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열; (d) 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열; 그리고 (e) 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열; 그리고 여기서 상기 단백질은 ALK7에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및/또는 Nodal의 존재에서 ALK7 및 ActRIIA/B를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0259] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:4, 22, 40 또는 58의 VH를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:13, 31, 49 또는 67의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호: 4, 22, 40 또는 58의 VH; 그리고 서열 번호: 13, 31, 49 또는 67의 VL을 포함한다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합한다. 참고 ALK7-결합 단백질과 동일한 ALK7 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고 및/또는 상기 에피토프에 결합하는 ALK7-결합 단백질의 능력은 본원에서 개시되거나 또는 만약 그렇지 않으면, 당해 분야에서 공지된 기술을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0260] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:152, 159 또는 166의 VH를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특

이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호:98, 110 또는 171의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호: 152, 159 또는 166의 VH; 그리고 서열 번호: 98, 110 또는 171의 VL을 포함한다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합한다. 참고 ALK7-결합 단백질과 동일한 ALK7 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고 및/또는 상기 에피토프에 결합하는 ALK7-결합 단백질의 능력은 본원에서 개시되거나 또는 만약 그렇지 않으면, 당해 분야에서 공지된 기술을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0261] 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 서열 쌍을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호: 91, 105, 117, 128 또는 140의 VH를 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호: 98, 110, 124, 135 또는 148의 VL을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 서열 번호: 91, 105, 117, 128 또는 140의 VH; 그리고 서열 번호: 98, 110, 124, 135 또는 148의 VL을 포함한다. 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1A에서 개시된 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 ALK7-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합한다. 참고 ALK7-결합 단백질과 동일한 ALK7 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고 및/또는 상기 에피토프에 결합하는 ALK7-결합 단백질의 능력은 본원에서 개시되거나 또는 만약 그렇지 않으면, 당해 분야에서 공지된 기술을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0262] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0263] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0264] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 J01의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:152의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:152의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:152의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0265] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 J02의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0266] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 K01의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:159의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:159의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:159의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0267] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 K02의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0268] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 G04의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질

질은 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0269] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 G05의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0270] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 C02의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0271] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 C03의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0272] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 L01의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:166의 VH 서열 및 서열 번호:171의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:166의 VH 서열 및 서열 번호:171의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:166의 VH 서열 및 서열 번호:171의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0273] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체 L02의 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열을 포함하는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0274] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 구체예에서, 항-ALK7 항체는 무린 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 다중특이적 항체, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구체예에서, 항-ALK7 항체는 Fv 단편, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fab' 단편, dsFv 단편, scFv 단편, 또는 sc(Fv)₂ 단편이다.

[0275] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 ALK7-리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B, 또는 Nodal)의 활성을 차단한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 공동수용체 (가령, 크립토)의 활성을 차단한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 ALK7 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B, 또는 Nodal)의 활성과 연관된 지방 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 과잉 체중, 비만 또는 대사 장애와 연관된 하나 또는 그 이상의 질환 또는 장애를 치료하거나 또는 개선한다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 II형 당뇨병이다. 일부 구체예에서, 질환 또는 장애는 고혈압이다. 일부 구체예에서, 대사 장애는 이상지질혈증, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증 또는 과형당증이다.

[0276] 특정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 ALK7-매개된 Smad 신호전달을 감소시킨다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 및/또는 갈색 지방 세포에서 지질 분해의 ALK7-매개된 저해를 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 길항작용한다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해 검정에서 결정된 바와 같이, 백색 및/또는 갈색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는

95%, 또는 약 100% 감소시키거나 또는 축소시킨다. 일부 구체예에서, 지질분해 검정은 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 결합하고, 그리고 과체중, 비만, 인슐린 저항성, 당뇨병, 죽상경화증, 고혈압, 염증 및/또는 NAFLD (가령, 지방간 및/또는 NASH)와 연관된 하나 또는 그 이상의 질환을 저해하거나 또는 감소시킨다.

[0277] 특정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 ALK7-매개된 Smad 신호전달을 감소시킨다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된 지질분해 저해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이), 백색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 5% 내지 100%, 10% 내지 95%, 10 내지 90%, 10 내지 85%, 10 내지 80%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 10 내지 70%, 10 내지 60%, 10 내지 55%, 10 내지 50%, 또는 10 내지 45% 저해한다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 액티빈 B (50 ng/ml)의 존재에서 수행된 지질분해 저해 검정에서 표준 기술과 조건을 이용하여 결정된 바와 같이 (가령, 본원의 실시예에서 설명된 바와 같이), 백색 지방 세포에서 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%, 또는 약 100% 감소시키거나 또는 축소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7에 결합하고, 그리고 과체중, 비만, 인슐린 저항성, 당뇨병, 죽상경화증, 고혈압, 염증 및/또는 NAFLD (가령, 지방간 및/또는 NASH)와 연관된 하나 또는 그 이상의 질환을 저해하거나 또는 감소시킨다.

[0278] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)에 의한 ALK7 활성의 차단은 과잉 체중, 인슐린 저항성, 비만 또는 당뇨병과 연관된 하나 또는 그 이상의 질환, 예를 들면, 고혈압, 암, 그리고 신경병증, 망막병증 및 심혈관, 폐와 신장 질환을 저해하거나 또는 감소시킨다. 추가 구체예에서, ALK7의 차단은 대사 질환과 연관된 하나 또는 그 이상의 질환을 저해하거나 또는 감소시킨다. 특정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 액티빈 B, GDF8 또는 Nodal에 의한 ALK7에 결합을 저해하거나 또는 감소시킨다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 Smad-의존성 경로에 의한 지질분해의 저해를 저해하거나 또는 감소시킨다.

[0279] 전술한 바와 같이, 일부 구체예에서, ALK7에 결합하는 VH 및/또는 VL 아미노산 서열을 내포하는 항-ALK7 항체 (가령, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체)는 본원에서 진술된 서열에 최소한 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 99% 또는 100% 서열 동일성을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7에 결합하는 VH 및/또는 VL 아미노산 서열(들)은 본원에서 진술된 서열에 비하여 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개의 아미노산 부가, 치환 (가령, 보존성 치환) 또는 결실을 포함한다. 추가 구체예에서, ALK7에 결합하는 VH 및/또는 VL 아미노산 서열은 본원에서 진술된 서열에 비하여 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 아미노산 부가, 치환 (가령, 보존성 치환) 또는 결실을 포함한다. VH 영역 또는 VL 영역에 일정한 유사성 퍼센트를 갖는, 또는 하나 또는 그 이상의 치환, 결실 및/또는 삽입 (가령, 보존성 치환)을 갖는 VH 및 VL 영역을 내포하는 항-ALK7 항체는 본원에서 설명된 VH 및/또는 VL 영역을 인코딩하는 핵산 분자의 돌연변이유발 (가령, 부위 지향된 또는 PCR-매개된 돌연변이유발), 그 이후에 ALK7에 결합에 대해 인코딩된 변경된 항체의 시험, 그리고 임의선택적으로, 본원에서 설명된 기능적 검정, 또는 유지된 기능을 시험하기 위해 일과적으로 변형될 수 있는 당해 분야에서 공지된 검정을 이용하여, 유지된 기능에 대한 시험에 의해 획득될 수 있다.

[0280] hALK7 또는 murALK7에 대한 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체 (가령, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체)의 친화성 또는 결합능은 당해 분야에서 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 유세포분석법, 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA), 또는 방사면역검정 (RIA), 또는 동역학 (가령, BIACORE® 또는 KINEXA® 분석)을 이용하여 실험적으로 결정될 수 있다. 직접적인 결합 검정 및 경쟁적 결합 검정 형식이 쉽게 이용될 수 있다. (가령, Berzofsky *et al.*, "Antibody-Antigen Interactions," In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, N.Y. (1984); Kuby, Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992); 그리고 본원에서 설명된 방법을 참조한다). 특정 항체-항원 상호작용의 예측된 친화성은 상이한 조건 (가령, 염 농도, pH, 온도) 하에 예측되면 변할 수 있다. 따라서, 친화성 및 다른 ALK7-결합 파라미터 (가령, K_D 또는 K_d , K_{on} , K_{off})의 예측은 ALK7-결합 단백질 및 ALK7의 표준화된 용액으로 만들어지고, 그리고 이들 예측은 본원에서 설명되거나 또는 만약 그렇지 않으면 당해 분야에서 공지된 바와 같은 표준화된 조건과 방법을 이용하여 수행된다.

[0281] 본 발명은 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 항-ALK7 항체를 더욱 제공하는데, 여기서

ALK7-결합 단백질은 이중성 작용제에 접합된다. 일정한 구체예에서, 이중성 작용제는 항균제, 치료적 작용제, 전구약물, 펩티드, 단백질, 효소, 지질, 생물학적 반응 조절제, 제약학적 작용제, 림포카인, 이중성 항체 또는 항체 단편, 검출가능한 표지, 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 헤테로접합체 ALK7-결합 단백질은 본원의 다른 곳에서 더욱 상세하게 논의된다.

[0282] 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체가 아니다. 단백질 표적에 높은 친화성으로 결합하는 비항체 폴리펩티드를 확인하고 생산하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에서 공지된다. 가령, Skerra, *Curr. Opin. Biotech.* 18:295-304 (2007); Hosse *et al.*, *Protein Science* 15:14-27 (2006); Gill *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.* 17:653-658 (2006); Nygren, *FEBS J.* 275:2668-2676 (2008); 및 Skerra, *FEBS J.* 275:2677-2683 (2008)을 참조하는데, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 일부 구체예에서, 파지 전시 기술이 ALK7-결합 단백질을 확인하거나/생산하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 VASP 폴리펩티드, 조류 체장 폴리펩티드 (aPP), 테트라넥틴 (CTLD3에 근거됨), 아필린 (γ B-크리스탈린/유비퀴틴에 근거됨), 크노틴, SH3 도메인, PDZ 도메인, 텐다미스켓, 트랜스페린, 안키린 공통 반복 도메인 (가령, DARPs), 리포칼린 단백질 폴드 (가령, 안티칼린 및 듀오칼린), 단백질 에피토프 모방체 (PEM), 맥시마디/아비머, 도메인 항체 섬유결합소 도메인 (가령, 10 Fn3, 가령, U.S. 출원 공개 번호 2003/0170753 및 20090155275를 참조하는데, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다), 단백질 A의 도메인 (가령, 어피마디), 그리고 티오레독신으로 구성된 군에서 선택되는 유형에 근거된 단백질 골격을 포함한다.

[0283] 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에서 제공된 항-ALK7 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁하는 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 항-ALK7 항체 및 ALK7-결합 항체 단편)을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질과 동일한 ALK7 에피토프에 결합하는 ALK7-결합 단백질을 제공한다. ALK7에 예로서, 참고 결합 단백질, 예를 들면, 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열, 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열, 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열, 또는 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열을 포함하는 항체의 결합을 저해하는 시험 ALK7-결합 단백질의 능력은 상기 시험 ALK7-결합 단백질이 ALK7에 결합에 대해 상기 참고 항체와 경쟁할 수 있다는 것을 증명한다. 이런 ALK7-결합 단백질은 무제한적 이론에 따라서, 경쟁하는 ALK7-참고 항체와 ALK7 상에서 동일한 또는 관련된 (가령, 구조적으로 유사한 또는 공간적으로 근위의) 에피토프에 결합할 수 있다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:4의 VH 서열 및 서열 번호:13의 VL 서열, 서열 번호:22의 VH 서열 및 서열 번호:31의 VL 서열, 서열 번호:40의 VH 서열 및 서열 번호:49의 VL 서열, 또는 서열 번호:58의 VH 서열 및 서열 번호:67의 VL 서열을 각각 포함하는 항체와 ALK7 상에서 동일한 에피토프에 결합한다.

[0284] 유사하게, ALK7에 예로서, 참고 결합 단백질, 예를 들면, 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열, 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열, 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열, 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열, 또는 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열을 포함하는 항체의 결합을 저해하는 시험 ALK7-결합 단백질의 능력은 상기 시험 ALK7-결합 단백질이 ALK7에 결합에 대해 상기 참고 항체와 경쟁할 수 있다는 것을 증명한다. 이런 ALK7-결합 단백질은 무제한적 이론에 따라서, 경쟁하는 ALK7-참고 항체와 ALK7 상에서 동일한 또는 관련된 (가령, 구조적으로 유사한 또는 공간적으로 근위의) 에피토프에 결합할 수 있다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 서열 번호:91의 VH 서열 및 서열 번호:98의 VL 서열, 서열 번호:105의 VH 서열 및 서열 번호:110의 VL 서열, 서열 번호:117의 VH 서열 및 서열 번호:124의 VL 서열, 서열 번호:128의 VH 서열 및 서열 번호:135의 VL 서열, 또는 서열 번호:140의 VH 서열 및 서열 번호:148의 VL 서열을 각각 포함하는 항체와 ALK7 상에서 동일한 에피토프에 결합한다.

[0285] 일반적으로, 유형 1 TGF-베타 수용체 패밀리 구성원, 예를 들면, ALK7은 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및 ActRIIB)에 의해 인산화되고 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 통해 신호하는 것으로 알려져 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 ALK7 및 유형 II 수용체-발현 세포 (가령, 지방세포)에서 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)에 의한 ALK7의 인산화를 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 ALK7 및 유형 II 수용체-발현 세포 (가령, 지방세포)에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 ALK7-매개된 인산화를 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7 수용체 발현 세포는 뮤린이다. 일부 구체예에서, ALK7 수용체 발현 세포는 인간이다. 일부 구체예에서, ALK7 수용체 발현 세포는 지방세포이다.

[0286] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 다음에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티

빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킴. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2, 3 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.

[0287] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8) 중에서 하나 또는 그 이상의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.

[0288] 일부 구체예에서, ALK7-결합은 ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.

[0289] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 세포-기초된 검정을 이용하여 측정될 때 Smad의 인산화를 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 세포-기초된 검정을 이용하여 측정될 때, 500 pM보다 낮은, 350 pM보다 낮은, 250 pM보다 낮은, 150 pM보다 낮은, 100 pM보다 낮은, 75 pM보다 낮은, 60 pM보다 낮은, 50 pM보다 낮은, 40 pM보다 낮은, 30 pM보다 낮은, 20 pM보다 낮은, 15 pM보다 낮은, 10 pM보다 낮은, 또는 5 pM보다 낮은 IC_{50} 으로 ALK7-매

개된 인산화를 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.

[0290] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합한다 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때). 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.

[0291] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK-7 결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편이다.

[0292] ALK7-결합 단백질의 제조

[0293] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7의 세포의 도메인에 결합한다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체이다.

[0294] ALK7-결합 단백질은 공지된 기술을 이용하여 쉽게 제조될 수 있다. 단일클론 항-ALK7 항체는 하이브리도마 방법, 예를 들면, Kohler and Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975)에 의해 설명된 것들을 비롯하여, 당해 분야에서 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법을 이용하여, 생쥐, 햄스터, 또는 다른 적절한 숙주 동물은 면역화 항원에 특이적으로 결합할 항체의 림프구에 의한 생산을 이끌어내기 위해 앞서 설명된 바와 같이 면역화된다. 림프구는 또한, 시험관내에서 면역화될 수 있다. 면역화 이후에, 림프구는 단리되고, 그리고 적합한 골수종 세포주와 융합되어 하이브리도마 세포를 형성하고, 이들은 이후, 융합되지 않은 림프구 및 골수종 세포로부터 선별될 수 있다. 면역침전, 면역블롯팅, 또는 시험관내 결합 검정 (가령, 방사면역검정 (RIA); 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA))에 의해 결정될 때 ALK7, 예를 들면, hALK7에 대하여 특이적으로 지향된 단일클론 항체를 생산하는 하이브리도마는 이후, 표준 방법 (가령, Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press, 1986을 참조한다)을 이용하여 시험관내 배양액으로서 또는 동물에서 생체내 복수 종양으로서 증식될 수 있다. 단일클론 항체는 이후, 상기 다중클론 항체에 대해 설명된 바와 같이 배양 배지 또는 복수액으로부터 정제될 수 있다.

[0295] 제공된 단일클론 항체는 또한, U.S. 특허 번호 4,816,567에서 설명된 바와 같은 재조합 DNA 방법을 이용하여 만들어질 수 있는데, 여기서 단일클론 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 예로서, 이러한 항체의 중쇄와 경쇄를 인코딩하는 유전자를 특이적으로 증폭하는 올리고뉴클레오티드 프라이머를 이용한 RT-PCR에 의해 성숙 B-세

포 또는 하이브리도마 세포로부터 단리되고, 그리고 그들의 서열은 공지된 절차를 이용하여 결정된다. 중쇄와 경쇄를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드는 이후, 적합한 발현 벡터 내로 클로닝되고, 이들은 숙주 세포, 예를 들면, 대장균 (*E. coli*) 세포, 유인원 COS 세포, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, Per.C6 세포, 또는 만약 그렇지 않으면, 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 골수종 세포 (가령, NS0 세포) 내로 형질감염될 때, 단일클론 항체가 숙주 세포에 의해 산출된다. 재조합 항-ALK7 단일클론 항체는 공지된 기술을 이용하여, 원하는 종의 CDR을 발현하는 파지 전사 라이브러리로부터 쉽게 단리될 수 있다 (가령, McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554 (1990); Clackson *et al.*, *Nature* 352:624-628 (1991); 및 Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991)을 참조한다).

[0296] 항-ALK7 항체는 임의선택적으로, ALK7 항원에 대한 높은 친화성 및 다른 우호적인 생물학적 성질을 전시하도록 인간화되고, 표면치환되고, 가공될 수 있다. 가령, 인간화 (또는 인간) 항-ALK7 항체는 통상적으로 가용한 3차원 면역글로불린 모형화, 그리고 원하는 항체 특징, 예를 들면, ALK7에 대한 증가된 친화성을 제공하는 프레임 워크 (FW) 잔기, 공통 서열 및 생식계열 서열을 선별하기 위한 공지된 절차를 이용하여 쉽게 설계되고 제조될 수 있다.

[0297] 친화성 성숙 전략 및 사슬 뒤섞임 전략은 당해 분야에서 공지되고, 그리고 높은 친화성 항-ALK7 항체뿐만 아니라 본원에서 개시된 ALK7-결합 단백질의 유도체와 변이체를 산출하는데 이용될 수 있다. 가령, Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)을 참조하는데, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 높은 친화성 항-ALK7 항체뿐만 아니라 본원에서 개시된 ALK7-결합 단백질의 유도체와 변이체를 산출하기 위한 추가 전략은 전체 가변 도메인 내에서 돌연변이를 산출하는 하나 또는 그 이상의 선별된 VH 및/또는 VL 유전자의 무작위 돌연변이유발을 이용하여, 본 발명의 CDR-유래된 서열을 보유하는 신규한 VH 또는 VL 영역을 산출하는 것이다. 오류 가능성 PCR을 이용하는 이런 기술은 Gram *et al.* (*PNAS USA* 89:3576-3580 (1992))에 의해 설명된다. 일부 구체예에서, 1개 또는 2개의 아미노산 치환이 한 세트의 VH CDR 및/또는 VL CDR 내에서 만들어진다. 추가 전략은 본원에서 개시된 항-ALK7 항체를 인코딩하는 VH 또는 VL 유전자의 CDR 영역에 직접적인 돌연변이유발을 이용하였다. 이런 기술의 실례는 Barbas *et al.* (*PNAS USA* 91:3809-3813 (1994)) 및 Schier *et al.* (*J. Mol. Biol.* 263:551-567 (1996))에 의해 개시된다.

[0298] 본 발명의 항-ALK7 항체의 인간화, 표면치환 또는 가공은 Jones *et al.*, *Nature* 321:522 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science* 239:1534 (1988)), Sims *et al.*, *J. Immunol.* 151:2296 (1993); Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901 (1987), Carter *et al.*, *PNAS USA* 89:4285 (1992); Presta *et al.*, *J. Immunol.* 151:2623 (1993), U.S. 특허 번호 5,639,641, 5,723,323; 5,976,862; 5,824,514; 5,817,483; 5,814,476; 5,763,192; 5,723,323; 5,766,886; 5,714,352; 6,204,023; 6,180,370; 5,693,762; 5,530,101; 5,585,089; 5,225,539; 4,816,567, 7,557,189; 7,538,195; 및 7,342,110; 국제 출원 번호 PCT/US98/16280; PCT/US96/18978; PCT/US91/09630; PCT/US91/05939; PCT/US94/01234; PCT/GB89/01334; PCT/GB91/01134; PCT/GB92/ 01755; 국제 출원 공개 번호 WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; 그리고 EP 특허 공개 번호 EP 229246에서 설명된 것들을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 임의의 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다; 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 유사하게, 공지된 검정이 바람직한 특질을 전시하는 항-ALK7-항체를 쉽게 선별하는데 가용하다 (가령, ALK7에 대한 결합 친화성을 결정하기 위한 검정; 교차 차단 검정, 예를 들면, 본원에서 설명된 BIACORE®-기초된 인간 ALK7-결합 단백질 경쟁 결합 검정).

[0299] 비인간 또는 인간 항체를 가공하거나, 인간화하거나 또는 표면치환하기 위한 방법 역시 이용될 수 있고 당해 분야에서 공지된다. 인간화된, 표면치환된 또는 유사하게 가공된 항체는 비인간인 공급원, 예를 들면, 하지만 제한 없이, 생쥐, 쥐, 토끼, 비인간 영장류 또는 다른 포유동물로부터 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 이들 비인간 아미노산 잔기는 "이입" 잔기로서 종종 지칭되는 잔기에 의해 대체되는데, 이들은 전형적으로, 공지된 인간 서열의 "이입" 가변, 불변 또는 다른 도메인으로부터 획득된다. 이런 이입된 서열은 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 면역원성을 감소시키거나, 또는 결합, 친화성, 온 레이트, 오프 레이트, 결합능, 특이성, 반감기, 또는 임의의 다른 적합한 특징을 감소시키거나, 증강하거나 또는 변형하는데 이용될 수 있다. 바람직하게는, 비인간 또는 인간 CDR 서열의 일부 또는 전부는 유지되고, 반면 가변과 불변 영역의 비인간 서열은 인간 또는 다른 아미노산으로 대체될 수 있다.

[0300] ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 전장 항-ALK7 항체를 인코딩하는 핵산(들)은 대안적 항체를 산출하기 위해, 재조합 DNA 기술을 이용한 다수의 상이한 방식으로 더욱 변형될 수 있다. 일부 구체예에서, 예로서 생쥐 단일클론 항체의 경쇄와 중쇄의 불변 도메인을 인코딩하는 핵산(들)은 (a) 예로서, 키메라 항체를 산출하기 위해 인간 항체의 이들 코딩 영역에 대해, 또는 (b) 융합 항체를 산출하기 위해 비면역글로불린 인코딩 핵산(들)에 대해 치

환될 수 있다. 일부 구체예에서, 불변 영역은 단일클론 항체의 원하는 항체 단편을 산출하기 위해 절두되거나 또는 제거된다. 가변 영역 코딩 서열의 부위-지향된 또는 고밀도 돌연변이유발이 단일클론 항체의 특이성, 친화성 등을 최적화하는데 이용될 수 있다.

- [0301] 항-ALK7 인간 항체는 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 직접적으로 제조될 수 있다. (가령, Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer *et al.*, *J. Immunol.* 147(1):86-95 (1991); 및 U.S. 특허 번호 5,750,373을 참조한다). 유사하게, 인간 항-ALK7 항체는 시험관내에서 면역화된 영속화된 인간 B 림프구로부터 쉽게 획득되거나, 또는 ALK7을 향해 지향된 항체를 생산하는 면역화된 개체로부터 단리될 수 있다.
- [0302] 인간 항-ALK7 항체는 또한, 파지 라이브러리에서 선택될 수 있는데, 상기 파지 라이브러리는 예로서, Vaughan *et al.*, *Nat. Biotech.* 14:309-314 (1996), Sheets *et al.*, *PNAS* 95:6157-6162 (1998), Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.* 227:381 (1991), 그리고 Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581 (1991)에서 설명된 바와 같이 인간 항체를 발현한다. 항체 파지 라이브러리의 산출과 선별검사를 위한 기술 역시 U.S. 특허 번호 5,969,108; 6,172,197; 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915; 6,593,081; 6,300,064; 6,653,068; 6,706,484; 및 7,264,963; 그리고 Rothe *et al.*, *J. Mol. Biol.* 376(4):1182-1200 (2008)에서 설명된다 (이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).
- [0303] 인간 항-ALK7 항체는 또한, 내인성 면역글로불린 생산의 부재에서 인간 항체를 면역화 시에 생산할 수 있는 인간 면역글로불린 좌위를 내포하는 유전자도입 생쥐에서 만들어질 수 있다. 이러한 접근법은 예로서, U.S. 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016에서 설명된다.
- [0304] 인간 항-ALK7 항체는 또한, 예로서 W0012/009568; W009/036379; W010/105256; W003/074679 및 U.S. 출원 공개 번호 US2002/0177170에서 개시된 바와 같이, 효모-기초된 항체 표현 라이브러리로부터 선별되고 및/또는 단리될 수 있는데, 이들 각각의 내용은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 이런 라이브러리는 인간 면역전 레퍼토리에 의해 제공된 다양성을 반영하기 위해 인실리코 설계된다.
- [0305] 대안으로, 항-ALK7 항체는 효모 전시 항체 라이브러리에서 선택될 수 있다 (가령: Blaise *et al.*, *Gene* 342(2):211-218 (2004); Boder *et al.*, *Nat Biotechnol.* 15(6):553-557 (1997); Kuroda *et al.*, *Biotechnol. Lett.* 33(1):1-9 (2011). Review; Lauer *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 101(1):102-15 (2012); Orcutt K.D. and Wittrup K.D. *Antibody Engineering, yeast display and selection* (2010), 207-233; Rakestraw *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.* 24(6):525-30 (2011); 그리고 U.S. 특허 번호 6,423,538; 6,696,251; 및 6,699,658을 참조한다).
- [0306] 항원-결합 항체 단편의 생산을 위한 다양한 기술이 알려져 있다. 전통적으로, 이들 단편은 무손상 항체의 단백질 분해 소화를 통해 도출된다 (가령, Morimoto *et al.*, *J. Biochem. Biophys. Meth.* 24:107-117 (1993); 및 Brennan *et al.*, *Science* 229:81 (1985)을 참조한다). 일정한 구체예에서, ALK7-결합 항체 단편은 재조합적으로 생산된다. Fab, Fv 및 scFv 항체 단편은 모두 대장균 (*E. coli*) 또는 다른 숙주 세포에서 발현되고 이들로부터 분비될 수 있고, 따라서 이들 단편의 대량 생산을 허용한다. 이런 ALK7-결합 항체 단편은 상기 논의된 항체 파지 라이브러리로부터 부가적으로 단리될 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 항체 단편은 U.S. 특허 번호 5,641,870에서 설명된 바와 같은 선형 항체이다. 항원 결합 항체 단편의 생산을 위한 다른 기술은 당해 분야에서 공지된다.
- [0307] 공지된 기술은 ALK7에 결합하는 단일 사슬 항체의 생산을 위해 쉽게 개작될 수 있다 (가령, U.S. 특허 번호 4,946,778을 참조한다). 이에 더하여, 공지된 방법은 ALK7에 대한 원하는 특이성을 갖는 단일클론 Fab 단편의 신속하고 효과적인 확인을 허용하는 Fab 발현 라이브러리의 작제를 위해 일과적으로 개작될 수 있다 (가령, Huse *et al.*, *Science* 246:1275-1281 (1989)을 참조한다). ALK7-결합 항체 단편은 (a) 항체의 펩신 소화에 의해 생산된 F(ab')₂ 단편; (b) F(ab')₂ 단편의 이황화 다리를 환원시킴으로써 산출된 Fab 단편, (c) 파파인 및 환원제로 항-ALK7 항체의 처리에 의해 산출된 Fab 단편, 그리고 (d) Fv 단편을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 당해 분야에서 공지된 기술에 의해 생산될 수 있다.
- [0308] 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)은 혈청 반감기를 증가시키기 위해 변형될 수 있다. 이것은 예로서, ALK7-결합 단백질 내에 적절한 영역의 돌연변이에 의해 ALK7-결합 단백질 내로 구제 수용체 결합 에피토프의 통합에 의해, 또는 어느 한쪽 단부에서 또는 중간에서 ALK7-결합 단백질에 이후 융합되는 (가령, DNA 또는 펩티드 합성에 의해) 펩티드 태그 내로 구제 수용체 에피토프를 통합함으로써 달성될 수 있다. ALK7-

결합 단백질의 혈청 반감기를 증가시키는 다른 방법, 예를 들면, 이중성 분자, 예를 들면, PEG에 접합은 당해 분야에서 공지된다.

[0309] 헤테로접합체 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 항-ALK7 항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체) 역시 본 발명의 범위 내에 있다. 헤테로접합체 ALK7-결합 단백질은 2개의 공유적으로 결합된 단백질로 구성된다. 헤테로접합체 ALK7-결합 단백질은 교차연결 작용제를 수반하는 것들을 비롯하여, 합성 단백질 화학에서 공지된 방법을 이용하여 시험관내에서 제조될 수 있는 것으로 예기된다. 가령, 면역독소는 이황화물 교환 반응을 이용하여 또는 티오에테르 결합을 형성함으로써 작제될 수 있다. 이런 목적으로 적합한 시약의 실례는 이미노티올레이트 및 메틸-4-메르캅토부티르이미데이트를 포함한다.

[0310] ALK7-결합 단백질은 ALK7과 상기 항체의 연관을 제공하는 임의의 유형의 가변 영역을 포함할 수 있다. 이런 가변 영역은 체액 반응이 증가하고 ALK7 항원에 대한 면역글로불린이 산출되도록 유도될 수 있는 임의의 포유동물을 포함하거나 또는 이것으로부터 유래될 수 있다. 항-ALK7 항체의 가변 영역은 예로서, 인간, 무린, 비인간 영장류 (가령, 시노몰구스 원숭이, 마카크 등) 또는 루핀 기원일 수 있다. 일부 구체예에서, 변형된 항-ALK7 항체의 가변과 불변 영역 둘 모두 인간이다. 다른 구체예에서, 양립성 항체의 가변 영역 (통상적으로, 비인간 공급원으로부터 유래됨)은 결합 성질을 향상시키거나 또는 분자의 면역원성을 감소시키기 위해 가공되거나 또는 특이적으로 맞춤될 수 있다. 이점에 관하여, 본 발명에 따라서 유용한 가변 영역은 인간화되거나, 또는 만약 그렇지 않으면, 친화성 성숙, 돌연변이유발 절차, 사슬 뒤섞음 전략 및/또는 본원에서 설명된 또는 만약 그렇지 않으면, 당해 분야에서 공지된 다른 방법을 이용하여 이입된 아미노산 서열의 포함을 통해 변경될 수 있다.

[0311] 일정한 구체예에서, 항-ALK7 항체의 중쇄와 경쇄 둘 모두에서 가변 도메인은 하나 또는 그 이상의 CDR의 최소한 일부 대체에 의해 및/또는 부분적인 프레임워크 영역 대체 및 서열 변화에 의해 변경된다. 비록 CDR이 프레임워크 영역이 유래되는 항체와 동일한 부류 또는 심지어 하위부류의 항체로부터 유래될 수 있긴 하지만, 이들 CDR은 상이한 부류의 항체로부터 및 일정한 구체예에서, 상이한 종으로부터 항체로부터 유래될 것으로 구상된다. 한 가변 도메인의 항원 결합 능력을 다른 가변 도메인에 전달하기 위해 모든 CDR을 공여자 가변 영역으로부터 완전한 CDR로 대체하는 것이 반드시 필요한 것은 아니다. 오히려, 항원 결합 부위의 활성을 유지하는데 필요한 잔기를 전달하는 것만이 필요하다. 감소된 면역원성을 갖는 기능적 항체를 일과적으로 획득하는 것은 당업자의 능력 범위 내에 있다. 가령, U.S. 특허 번호 5,585,089, 5,693,761 및 5,693,762를 참조한다.

[0312] 가변 영역에 변경에도 불구하고, 당업자는 본 발명의 변형된 항-ALK7 항체가 선천적 또는 변경되지 않은 불변 영역을 포함하는 거의 동일한 면역원성의 항체와 비교할 때 원하는 생화학적 특징, 예를 들면, 감소된 ADCC 또는 증가된 혈청 반감기를 제공하기 위해, 불변 영역 도메인 중에서 하나 또는 그 이상의 최소한 일부가 결실되거나 또는 만약 그렇지 않으면 변경된 항체를 포함할 것이라는 것을 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 변형된 항-ALK7 항체의 불변 영역은 인간 불변 영역을 포함한다. 불변 영역에 변형은 하나 또는 그 이상의 도메인에서 하나 또는 그 이상의 아미노산의 부가, 결실 또는 치환을 포함할 수 있다. 본원에서 개시된 변형된 항-ALK7 항체는 3개의 중쇄 불변 도메인 (CH1, CH2, 또는 CH3) 중에서 하나 또는 그 이상에 및/또는 경쇄 불변 도메인 (CL)에 변경 또는 변형을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 도메인이 부분적으로 또는 완전하게 결실되는 불변 영역을 포함하는 변형된 항-ALK7 항체가 예기된다. 일부 구체예에서, 변형된 항-ALK7 항체는 전체 CH2 도메인이 제거된 도메인 결실된 구조체 또는 변이체를 포함한다 (Δ CH2 구조체). 일부 구체예에서, 제외된 불변 영역 도메인은 부재하는 불변 영역에 의해 전형적으로 부여되는 분자 유연성 중에서 일부를 제공하는 짧은 아미노산 스페이서 (가령, 10개 잔기)에 의해 대체될 수 있다.

[0313] 불변 영역은 여러 작동체 기능을 매개하는 것으로 일반적으로 이해된다. 가령, 항체에 보체의 C1 성분의 결합은 보체계를 활성화시킨다. 보체의 활성화는 세포 병원체의 흡소닌화 및 용해에서 중요하다. 보체의 활성화는 또한, 염증 반응을 자극하고, 그리고 또한, 자가면역 과민성에 관련될 수 있다. 게다가, 항체는 Fc 영역을 통해 세포에 결합하는데, 항체 Fc 영역 상에서 Fc 수용체 부위가 세포 상에서 Fc 수용체 (FcR)에 결합한다. IgG (감마 수용체), IgE (에타 수용체), IgA (알파 수용체) 및 IgM (뮤 수용체)을 비롯하여, 상이한 부류의 항체에 특이적인 다수의 Fc 수용체가 있다. 세포 표면 상에서 Fc 수용체에 항체의 결합은 항체-코팅된 입자의 식균작용 및 파괴, 면역 복합체의 소실, 킬러 세포에 의한 항체-코팅된 표적 세포의 용해 (항체 의존성 세포 매개된 세포 독성 또는 ADCC로 불린다), 염증성 매개인자의 방출, 태반 전달, 그리고 면역글로불린 생산의 제어를 비롯한 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발한다.

[0314] 일정한 구체예에서, 항-ALK7 항체는 변경된 작동체 기능을 갖고, 상기 기능은 차례로, 투여된 항-ALK7 항체의 생물학적 프로필에 영향을 준다. 가령, 불변 영역 도메인의 결실 또는 비활성화 (점 돌연변이 또는 다른 수단을

통해)는 순환하는 변형된 항체의 Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있다. 다른 경우에, 불변 영역 변형은 보체 결합을 누그러뜨리고, 그리고 따라서, 접합된 세포독소의 혈청 반감기 및 비특이적 연관을 감소시킬 수 있다. 불변 영역의 또 다른 변형은 증가된 항원 특이성 또는 항체 유연성에 기인한 증강된 국부화를 허용하는 이항화 연쇄 또는 올리고당류 모이어티를 제거하는데 이용될 수 있다. 유사하게, 본 발명에 따른 불변 영역에 변형은 당업자에게 공지된 생화학적 또는 분자 가공 기술을 이용하여 쉽게 만들어질 수 있다.

[0315] 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질은 하나 또는 그 이상의 작동체 기능을 갖지 않는 ALK7 항체이다. 가령, 일부 구체예에서, 항-ALK7 항체는 항체-의존성 세포 세포독성 (ADCC) 활성이 없고 및/또는 보체-의존성 세포독성 (CDC) 활성이 없다. 일정한 구체예에서, 항-ALK7 항체는 Fc 수용체 및/또는 보체 인자에 결합하지 않는다. 일정한 구체예에서, 항-ALK7 항체는 작동체 기능이 없다. ADCC 및/또는 CDC 활성 및 Fc 수용체 및/또는 보체 인자 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 Fc 서열 가공 변형의 실례는 본원에서 설명되거나 또는 만약 그렇지 않으면, 당해 분야에서 공지되고, 이것을 시험하기 위한 검정 및 절차 역시 그러하다.

[0316] 일부 구체예에서, 항-ALK7 항체는 CH3 도메인을 개별 변형된 항체의 힌지 영역에 직접적으로 융합하도록 가공된다. 다른 구조체에서, 힌지 영역 및 변형된 CH2 및/또는 CH3 도메인 사이에 펩티드 스페이서가 삽입된다. 가령, CH2 도메인이 결실되고, 그리고 나머지 CH3 도메인 (변형된 또는 변형되지 않은)이 5-20개 아미노산 스페이서로 힌지 영역에 연결되는 양립성 구조체가 발현될 수 있다. 이런 스페이서는 예로서, 불변 도메인의 조절 요소가 자유롭고 접근가능한 상태로 남아있거나, 또는 힌지 영역이 유연한 상태로 남아있도록 담보하기 위해 부가될 수 있다. 아미노산 스페이서는 일부 경우에, 면역원성인 것으로 입증되고 구조체에 대한 원치 않는 면역 반응을 이끌어낼 수 있다. 따라서, 일정한 구체예에서, 구조체에 부가된 임의의 스페이서는 변형된 항-ALK7 항체의 원하는 생화학적 품질을 유지하기 위해, 상대적으로 비면역원성이거나, 또는 심지어 완전히 제외될 수 있다.

[0317] 추가 구체예에서, 항-ALK7 항체는 불변 영역 내에 소수의 또는 심지어 단일 아미노산의 부분적인 결실 또는 치환에 의해 변형된다. 가령, CH2 도메인의 선별된 구역에서 단일 아미노산의 돌연변이는 Fc 결합을 실제로 감소시키는데 충분할 수 있다. 유사하게, 작동체 기능 (가령, 보체 C1q 결합)을 제어하는 하나 또는 그 이상의 불변 영역 도메인이 완전하게 또는 부분적으로 결실될 수 있다. 불변 영역의 이런 부분적인 결실은 상응하는 불변 영역 도메인과 연관된 다른 바람직한 기능을 무손상 상태로 남겨두면서, 항-ALK7 항체의 선별된 특징 (가령, 혈청 반감기)을 향상시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 항-ALK7 항체의 불변 영역은 결과의 구조체의 프로필을 증강하는 하나 또는 그 이상의 아미노산의 돌연변이 또는 치환을 통해 변형된다. 이점에 관하여, 변형된 항-ALK7 항체의 형상 및 면역원성 프로필을 실제로 유지하면서, 보존된 결합 부위 (가령, Fc 결합)에 의해 제공되는 활성을 방해하는 것이 가능하다. 본 발명은 또한, 바람직한 특징을 증강하기 위해, 예를 들면, 작동체 기능을 감소시키거나 또는 증가시키고, 또는 하나 또는 그 이상의 세포독소, 표지화 또는 탄수화물 모이어티에 대한 부착 부위를 제공하기 위해 불변 영역에 하나 또는 그 이상의 아미노산의 부가를 내포하는 항-ALK7 항체를 제공한다. 이런 구체예에서, 선별된 불변 영역 도메인으로부터 유래된 특정한 서열을 삽입하거나 또는 복제하는 것이 바람직할 수 있다.

[0318] 본 발명은 또한, 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질 (가령, 무린, 키메라, 인간화 및 인간 ALK7-결합 단백질)에 대한 변이체인 ALK7-결합 단백질을 제공한다. 특정한 구체예에서, 변이체 ALK7-결합 단백질은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는

10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0319] 제공된 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체는 예로서, ALK7-결합 단백질의 용해도, 생물학적 반감기, 생체이용률을 향상시키기 위해, 그리고 만약 그렇지 않으면, 안정성, 조제 및/또는 치료적 성질을 향상시키기 위해 당해 분야에서 공지된 추가 화학적 모이어티를 내포하도록 유도체화될 수 있다. 이런 모이어티에 대한 비-전면적인 개요는 가령, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2000)에서 발견될 수 있다.

[0320] ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 핵산 및 이들의 발현

[0321] ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자 및 핵산 분자의 조합 역시 제공된다. 일부 구체예에서, 핵산 분자는 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 항-ALK7 항체 및 ALK7-결합 항체 단편을 인코딩한다. 추가 구체예에서, 본 발명은 본원에서 제공된 전장 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단편의 변이체 또는 유도체를 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0322] 본원에서 개시된 핵산 분자는 RNA의 형태이거나 또는 DNA의 형태일 수 있다. DNA는 cDNA, 유전체 DNA 및 합성 DNA를 포함하고; 그리고 이중 가닥 또는 단일 가닥일 수 있고, 그리고 단일 가닥이면, 코딩 가닥/또는 비코딩 (안티센스) 가닥일 수 있다. 일정한 구체예에서, 핵산 분자는 단리된다. 추가 구체예에서, 핵산 분자는 실제적으로 순수하다. 일부 구체예에서, 핵산은 cDNA이거나 또는 cDNA로부터 유래된다. 일부 구체예에서, 핵산은 재조합적으로 생산된다.

[0323] 일부 구체예에서, 핵산 분자는 숙주 세포에서 또는 시험관내에서 코딩 서열의 발현을 제어하는 제어 서열에 작동가능하게 연결된 ALK7-결합 단백질 코딩 서열을 포함한다. 특정한 구체예에서, 코딩 서열은 cDNA이다. 본 발명은 또한, 숙주 세포에서 또는 시험관내에서 코딩 서열의 발현을 제어하는 제어 서열에 작동가능하게 연결된 ALK7-결합 단백질 코딩 서열을 포함하는 핵산 분자를 내포하는 벡터에 관계한다.

[0324] 일부 구체예에서, 핵산 분자는 동일한 해독틀에서 이중성 폴리뉴클레오타이드 서열에 융합되는 성숙 ALK7-결합 단백질에 대한 코딩 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 이중성 폴리뉴클레오타이드 서열은 ALK7-결합 단백질 인코딩 핵산 분자(들)로 형질전환된 숙주 세포로부터 발현된 단백질의 분비를 용이하게 하는 리더 펩티드 서열을 인코딩한다. 리더 서열을 내포하는 단백질은 전구단백질로서 지칭되고, 그리고 상기 리더 서열이 숙주 세포에 의해 개열되어 ALK7-결합 단백질의 성숙 형태가 형성될 수 있다. 이런 리더 펩티드 서열 및 숙주 세포에서 재조합 단백질의 분비를 용이하게 하는 이들의 용도는 당해 분야에서 전반적으로 공지되어 있다. 추가 구체예에서, 이중성 폴리뉴클레오타이드 서열은 예로서, 재조합적으로 발현된 ALK7-결합 단백질의 정제를 용이하게 하고, 이의 단백질 안정성 및/또는 치료적 또는 진단적 성질을 추가하거나 또는 향상시키는데 기능할 수 있는 추가 5' 아미노산 잔기를 인코딩한다.

[0325] 일부 구체예에서, 본 발명은 혼성화 프로브, PCR 프라이머 또는 염기서열결정 프라이머로서 이용에 충분한 단리된 핵산, 예를 들면, ALK7-결합 단백질 인코딩 cDNA 단편을 제공한다.

[0326] 일부 구체예에서, 핵산 분자는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 특징을 갖는 ALK7-결합 단백질을 인코딩한다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합

하고 (가령, BIACORE® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 ALK7을 발현하는 지방 세포에서 지질분해를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2, 3 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 ALK7-결합 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 ALK7-결합 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 추가 구체예에서, 인코딩된 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 추가 구체예에서, 핵산 분자는 ALK7에 특이적으로 결합하고, 그리고 VH 및 VL을 포함하는 ALK7-결합 단백질을 인코딩한다.

[0327] 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 핵산 및 핵산의 세트를 내포하는 벡터 및 벡터의 세트를 제공한다. 이들 핵산, 핵산의 세트, 벡터, 그리고 벡터의 세트로 형질전환된 숙주 세포 역시 제공되고, ALK7-결합 단백질을 이용하는 방법 역시 제공된다.

[0328] 일부 구체예에서, 본 발명은 상기 제시된 바와 같은 핵산 분자 또는 핵산 분자의 조합 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공하고, 여기서 상기 숙주 세포는 일부 경우에, ALK7에 특이적으로 결합하는 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편)을 발현할 수 있다. 추가 구체예에서, 본 발명은 상기 제시된 바와 같은 핵산 분자 또는 핵산 분자의 조합 또는 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 제공하는데, 여기서 상기 숙주 세포는 일부 경우에, ALK7에 특이적으로 결합하는 ALK7-결합 단백질을 발현할 수 있다. 이런 숙주 세포는 본원에서 제시된 바와 같은 ALK7-결합 단백질을 만드는 방법에서 활용될 수 있는데, 여기서 상기 방법은 (a) 숙주 세포를 배양하고, 그리고 (b) 숙주 세포로부터 발현된 ALK7-결합 단백질을 분리하는 것을 포함한다.

[0329] 본 발명은 또한, ALK7-결합 단백질을 발현할 수 있는 숙주 세포 (가령, 하이브리도마 또는 형질전환된 포유류 숙주 세포)를 적합한 조건 하에 배양하는 것을 포함하는, ALK7-결합 단백질을 만들기 위한 방법을 제공하고, 그리고 임의선택적으로, 숙주 세포로부터 분리된 ALK7-결합 단백질을 분리하기 위한 방법을 제공한다. 그리고, 본 발명은 개시된 방법을 이용하여 분리된 ALK7-결합 단백질을 부가적으로 제공한다.

[0330] 일정한 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 예로서, 인코딩된 폴리펩티드의 정제를 허용하는 마커 서열에 동일한 해독틀에서 융합된 성숙 ALK7-결합 단백질(들) (가령, ALK7-항체, 예를 들면, 전장 항체 및 ALK7-결합 항체 단편)에 대한 코딩 서열(들)을 포함한다. 가령, 마커 서열은 세균 숙주의 경우에 상기 마커에 융합된 성숙 폴리펩티드의 정제를 제공하기 위한 pQE-9 벡터에 의해 공급된 핵사-히스티딘 태그일 수 있거나, 또는 마커 서열은 포유류 숙주 (가령, COS-7 세포)가 이용될 때 인플루엔자 적혈구응집소 단백질로부터 유래된 적혈구응집소 (HA) 태그일 수 있다.

[0331] ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체 및 ALK7-결합 항체 단편을 인코딩하는 핵산 변이체 역시 제공된다. 핵산 변이체는 코딩 영역, 비코딩 영역, 또는 둘 모두에서 변형을 내포할 수 있다. 일부 구체예에서, 핵산 변이체는 침묵 치환, 부가 또는 결실을 산출하지만, 인코딩된 폴리펩티드의 성질 또는 활성을 변경하지 않는 변형을 내포한다. 일부 구체예에서, 핵산 변이체는 유전자 코드의 축중성에 기인한 침묵 치환에 의해 생산된다. 핵산 변이체는 다양한 이유로, 예를 들면, 특정 숙주에 대한 코돈 발현을 최적화하기 위해 (인간 mRNA에서 코돈을 세균 숙주, 예를 들면, 대장균 (*E. coli*)에 의해 선호되는 것들로 변화시키기 위해) 생산될 수 있다. 본원에서 설명된 핵산을 포함하는 벡터 및 세포 역시 제공된다.

[0332] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 항체 및 ALK7-결합 항체 단편)을 인코딩하는 핵산 서열은 올리고뉴클레오티드 합성장치를 이용한 화학적 합성에 의해 작제된다. 이런 올리고뉴클레오티드는 원하는 폴리펩티드의 아미노산 서열에 근거하여 설계되고 숙주 세포 선호에 근거하여 코돈 최적화될 수 있다. 표준 방법이 ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 합성하고 분리하는데 일과적으로 적용될 수 있다.

[0333] 일단 조립되면 (합성, 특정 부위 돌연변이유발 또는 다른 방법에 의해), ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 원하는 숙주에서 ALK7-결합 단백질의 발현에 적절한 제어 서열에 일과적으로 작동가능하게 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질을 인코딩하는 핵산 서열(들)은 하나 또는 그 이상의 발현 벡터 내로 삽

입되고, 그리고 원하는 숙주에서 상기 단백질의 발현에 적절한 제어 서열(들)에 작동가능하게 연결된다. 숙주에서 형질감염된 코딩 서열의 높은 발현 수준을 획득하기 위해, 상기 코딩 서열은 선택된 발현 숙주에서 기능적인 전사와 번역 발현 제어 서열에 작동가능하게 연결되거나 또는 이들 서열과 연관될 수 있다.

[0334] 일정한 구체예에서, 재조합 발현 벡터가 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체 또는 ALK7-결합 항체 단백질을 인코딩하는 DNA를 증폭하고 발현하는데 이용된다. 재조합 발현 벡터는 포유류, 미생물, 바이러스 또는 곤충 유전자로부터 유래된 적합한 전사 또는 번역 조절 요소에 작동가능하게 연결된 ALK7-결합 단백질의 폴리펩티드 사슬을 인코딩하는 합성 또는 cDNA-유래된 DNA 단편을 갖는 복제가능한 DNA 구조체이다. 전사 단위는 일반적으로, (1) 유전자 발현에서 조절 역할을 갖는 유전자 원소 또는 원소들, 예를 들면, 전사 프로모터 또는 인핸서, (2) mRNA로 전사되고 단백질로 번역되는 구조적 또는 코딩 서열, 그리고 (3) 아래에 상세하게 설명된 바와 같이, 적절한 전사와 번역 개시와 종결 서열의 어셈블리를 포함한다. 이런 조절 요소는 전사를 제어하는 오퍼레이터 서열을 포함할 수 있다. 숙주에서 복제하는 능력은 통상적으로 복제 기점에 의해 부여되고, 그리고 형질전환체의 인식을 용이하게 하는 선별 유전자가 부가적으로 통합될 수 있다. DNA 영역은 그들이 서로에 기능적으로 관련될 때 작동가능하게 연결된다. 가령, 신호 펩티드 (분비성 리더)에 대한 DNA가 폴리펩티드의 분비에 참여하는 전구체로서 발현되면, 이것은 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결된다; 프로모터가 서열의 전사를 제어하면, 이것은 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다; 또는 리보솜 결합 부위가 번역을 허용하기 위해 배치되면, 이것은 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 효모 발현 시스템에서 이용에 의도된 구조적 원소는 숙주 세포에 의한 번역된 단백질의 세포외 분비를 실시가능하게 하는 리더 서열을 포함한다. 대안으로, 재조합 단백질이 리더 또는 운반 서열 없이 발현되는 경우에, 상기 단백질은 N 말단 메티오닌 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 잔기는 임의선택적으로, 최종 단백질을 제공하기 위해, 발현된 재조합 단백질로부터 차후에 개입될 수 있다. 일정한 구체예에서, 본 발명은 상기에서 또는 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같은 핵산 또는 벡터를 포함하고, 하나 또는 그 이상의 담체, 희석제, 부형제 또는 다른 첨가제를 임의선택적으로 더욱 포함하는 조성물, 예를 들면, 제약학적 조성물을 제공한다.

[0335] 본원에서 개시된 핵산 분자 또는 cDNA 분자 및/또는 벡터로 형질전환된 숙주 세포 역시 제공된다. 본 발명은 또한, 제어 서열에 작동가능하게 연결되고, 그리고 임의선택적으로 벡터 내로 삽입된 개시된 핵산 분자 또는 분자들로 형질전환된 숙주 세포를 제공한다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 포유류 숙주 세포이다. 추가 구체예에서, 포유류 숙주 세포는 NS0 뮤린 골수종 세포, PER.C6® 인간 세포, 또는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포이다. 다른 구체예에서, 숙주 세포는 하이브리도마이다.

[0336] 추가 구체예에서, 본 발명은 ALK7-결합 단백질을 생산하는데 적합한 조건 하에 본원에서 개시된 형질전환된 숙주 세포 또는 하이브리도마를 배양하는 것을 포함하는, 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체)을 만드는 방법을 제공한다. 본 발명은 임의선택적으로, 숙주 세포로부터 분비된 ALK7-결합 단백질을 단리하는 것을 제공한다. 본 발명은 또한, 임의선택적으로 이러한 방법을 이용하여 생산된 ALK7-결합 단백질, 그리고 ALK7-결합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0337] 발현 제어 서열과 발현 벡터의 선택은 숙주의 선택에 의존할 것이다. 매우 다양한 발현 숙주/벡터 조합이 이용될 수 있다. 진핵 숙주에 유용한 발현 벡터는 예로서, SV40, 소 유두종 바이러스, 아데노바이러스 및 시톰에갈로바이러스로부터 발현 제어 서열을 포함하는 벡터를 포함한다. 세균 숙주에 유용한 발현 벡터는 pCR1, pBR322, pMB9 및 이들의 유도체를 비롯한 공지된 세균 플라스미드, 예를 들면, 대장균 (*E. coli*)으로부터 플라스미드, 그리고 또한, 더욱 넓은 숙주 범위 플라스미드, 예를 들면, M13과 실패양 단일 가닥 DNA 파지를 포함한다.

[0338] ALK7-결합 단백질의 발현에 적합한 숙주 세포는 적절한 프로모터의 제어 하에 원핵생물, 효모, 곤충 또는 고등 진핵 세포를 포함한다. 원핵생물은 그람 음성 또는 그람 양성 생물체, 예를 들면, 대장균 (*E. coli*) 또는 바실루스를 포함한다. 고등 진핵 세포는 아래에 설명된 바와 같이 포유류 기원의 확립 세포주를 포함한다. 무세포 번역 시스템 역시 이용될 수 있었다. 항체 생산을 비롯하여, 단백질 생산의 방법에 관한 추가 정보는 예로서, U.S. 특허 공개 번호 2008/0187954, U.S. 특허 번호 6,413,746과 6,660,501, 그리고 국제 출원 공개 번호 WO 04/009823에서 발견될 수 있고, 이들은 각각 전체적으로 본원에서 참조로서 편입된다.

[0339] 다양한 포유류 또는 곤충 세포 배양 시스템이 또한, 재조합 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체)을 발현하는데 유리하게 이용될 수 있다. 포유류 세포에서 재조합 ALK7-결합 단백질의 발현이 수행될 수 있는데, 그 이유는 이런 단백질이 일반적으로 정확하게 접힘되고, 적절하게 변형되고, 그리고 완전하게 기능적이기 때문이다. 적합한 포유류 숙주 세포주

의 실례는 HEK-293 및 HEK-293T, Gluzman (*Cell* 23:175 (1981))에 의해 설명된 원숭이 신장 세포의 COS-7 라인, 그리고 예로서, L 세포, C127, 3T3, 중국 햄스터 난소 (CHO), HeLa 및 BHK 세포주를 비롯한 다른 세포주를 포함한다. 포유류 발현 벡터는 비전사된 원소, 예를 들면, 복제 기점, 발현되는 유전자에 연결된 적합한 프로모터와 인핸서, 그리고 다른 5' 또는 3' 측면에 접하는 비전사된 서열, 그리고 5' 또는 3' 비번역된 서열, 예를 들면, 필요한 리보솜 결합 부위, 폴리아데닐화 부위, 스플라이스 공여자와 수용자 부위, 그리고 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. 곤충 세포에서 이중성 단백질의 생산을 위한 배클로바이러스 시스템은 Luckow and Summers, *BioTechnology* 6:47 (1988)에 의해 리뷰된다.

[0340] 형질전환된 숙주 또는 하이브리도마에 의해 생산된 ALK7-결합 단백질은 임의의 적절한 방법에 따라 정제될 수 있다. 이런 표준 방법은 크로마토그래피 (가령, 이온 교환, 친화성과 크기산정 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 차별적 용해도, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술을 포함한다. 친화성 태그, 예를 들면, 핵사히스티딘, 말토오스 결합 도메인, 인플루엔자 피막 서열 및 글루타티온-S-전달효소가 적절한 친화성 칼럼 위에서 통과에 의한 쉬운 정제를 허용하도록 단백질에 부착될 수 있다. ALK7-결합 단백질은 또한, 단백질분해, 핵 자기 공명 및 x-선 결정학과 같은 기술을 이용하여 물리적으로 특징화될 수 있다.

[0341] 가령, 재조합 ALK7-결합 단백질을 배양 배지 내로 분리하는 시스템으로부터 상층액은 먼저, 상업적으로 가용한 단백질 농축 필터, 예를 들면, Amicon 또는 Millipore Pellicon 한외여과 단위를 이용하여 농축될 수 있다. 농축 단계 이후에, 농축물은 적합한 정제 매트릭스에 적용될 수 있다. 대안으로, 음이온 교환 수지, 예를 들면, 펜던트 디에틸아미노에틸 (DEAE) 기를 갖는 매트릭스 또는 기질이 이용될 수 있다. 매트릭스는 아크릴아미드, 아가로오스, 텍스트란, 셀룰로오스 또는 단백질 정제에서 통상적으로 이용되는 다른 유형일 수 있다. 대안으로, 양이온 교환 단계가 이용될 수 있다. 적합한 양이온 교환체는 술포프로필 또는 카르복시메틸 기를 포함하는 다양한 불용성 매트릭스를 포함한다. 최종적으로, 소수성 RP-HPLC 매체, 예를 들면, 펜던트 메틸 또는 다른 지방족 기를 갖는 실리카 겔을 이용한 하나 또는 그 이상의 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC) 단계가 ALK7-결합 단백질을 더욱 정제하는데 이용될 수 있다. 다양한 조합에서 전술한 정제 단계의 일부 또는 전부가 균질한 재조합 ALK7-결합 단백질을 제공하는데 또한 일과적으로 이용될 수 있다.

[0342] 세균 배양에서 생산된 재조합 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체)은 예로서, 세포 펠렛으로부터 초기 추출, 그 이후에 하나 또는 그 이상의 농축, 염석, 수성 이온 교환 또는 크기 배제 크로마토그래피 단계에 의해 분리될 수 있다. 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)가 최종 정제 단계를 위해 이용될 수 있다. 재조합 단백질의 발현에서 이용된 미생물 세포는 동결-해동 사이클링, 초음파처리, 기계적 교란, 또는 세포 용해 작용제의 이용을 비롯한 임의의 편의한 방법에 의해 교란될 수 있다.

[0343] 표적 결합 단백질, 예를 들면, 전장 항체 및 항원 결합 항체 단편을 정제하기 위한 당해 분야에서 공지된 방법은 예로서, U.S. 출원 공개 번호 2008/0312425, 2008/0177048 및 2009/0187005에서 설명된 것들을 또한 포함하는데, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0344] 일정한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항체가 아니다. 단백질 표적에 높은 친화성으로 결합하는 비항체 폴리펩티드를 확인하고 생산하기 위한 다양한 방법이 공지된다. 가령, Skerra, *Curr. Opin. Biotechnol.* 18:295-304 (2007), Hosse *et al.*, *Protein Science* 15:14-27 (2006), Gill *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.* 17:653-658 (2006), Nygren, *FEBS J.* 275:2668-2676 (2008), 그리고 Skerra, *FEBS J.* 275:2677-2683 (2008)을 참조하는데, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 일정한 구체예에서, 파지 전시 기술이 ALK7-결합 단백질을 확인하거나/생산하는데 이용된다. 일정한 구체예에서, 폴리펩티드는 단백질 A, 리포칼린, 섬유 결합소 도메인 (가령, 섬유 결합소 유형 III (Fn3)), 안키린 공통 반복 도메인 및 티오레독신으로 구성된 군에서 선택되는 유형의 단백질 골격을 포함한다.

[0345] 이용 방법 및 제약학적 조성물

[0346] 제공된 ALK7-결합 단백질 (항체, 면역접합체 및 폴리펩티드 포함)은 진단 방법 및 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체)로 다양한 질환과 장애를 치료하는 및/또는 개선하는 방법을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 적용에서 유용하다. ALK7 신호전달과 연관된, 변경된 ALK7 발현과 연관된 및/또는 감소된 ALK7 신호전달에 의해 개선될 수 있는 질환 또는 장애를 앓는 개체를 치료하기 위해 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, ALK7에 특이적으로 결합하는 전장 항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체)의 이용을 위한 방법이 제공된다. 추가 구체예에서, 본 발명은 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 담체를 내포하는 제약학적 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 약제로서 이용을 위해, 본

원에서 제공된 ALK7-결합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 담체를 내포하는 제약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한, ALK7 신호전달과 연관된, 변경된 ALK7 발현과 연관된 및/또는 감소된 ALK7 신호전달에 의해 개선될 수 있는 질환 또는 장애를 치료하고 및/또는 개선하기 위한 본원에서 개시된 제약학적 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 제약학적 조성물을 이용하여 치료되는 질환 또는 장애는 비만 (가령, 복부 비만); 과체중; 인슐린 저항성; 대사 증후군 및 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 예를 들면, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증 (가령, 간 염증 및/또는 지방 조직의 염증), 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤 (가령, 높은 LDL 수준 및 고콜레스테롤혈증); 심혈관 질환, 예를 들면, 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 죽상경화증; 동맥경화증 및 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병 (가령, 신병증); 췌장염; 다낭성 난소 증후군; 상승된 요산 수준; 혈액소중 (철분 과부하); 흑색극 세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 또는 암, 예를 들면, 골수종 (가령, 다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 및 골수의 골수종), 난소, 유방, 자궁내막 및 결장 암); 또는 상기 질환 또는 장애 중에서 하나 또는 그 이상과 연관된 다른 장애/질환이다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 제약학적 조성물을 이용하여 치료되는 질환 또는 장애는 과체중 (가령, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 의 BMI), 또는 너무 많은 체지방과 연관된다.

[0347] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK 길항제 항체) 및 제약학적으로 허용되는 담체를 내포하고, 그리고 ALK7 결합 단백질은 표지화 기 또는 작동체 기를 더욱 포함한다. "표지"는 선별검사 동안 검출을 할 수 있게 하기 위해 부착된 하나 또는 그 이상의 요소, 동위원소 또는 화학적 화합물을 지칭한다. 표지는 일반적으로, 3가지 부류에 속한다: (a) 동위원소 표지, 이것은 방사성 또는 무거운 동위원소일 수 있다, (b) 소형 분자 표지, 이것은 형광 및 비색 염료, 또는 다른 표지화 방법을 할 수 있게 하는 분자, 예를 들면, 비오틴을 포함할 수 있다, 그리고 (c) 면역 표지, 이것은 항체에 의해 인식되는 융합 상대로서 통합된 에피토프일 수 있다. "표지화 기"는 임의의 검출가능한 표지를 지칭한다. 일부 구체예에서, 표지화 기는 잠재적 입체 장애를 감소시키기 위해 스페이서 (가령, 펩티드 스페이서)를 통해 ALK7-결합 단백질에 연계된다. 표지는 임의의 위치에서 화합물 내로 통합될 수 있고, 그리고 단백질 발현 동안 시험관내에서 또는 생체내에서 통합될 수 있다. 단백질을 표지화하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에서 공지되고, 그리고 제시된 방법을 수행하는데 이용될 수 있다. 추가 구체예에서, 표지화 기는 다음과 같이 구성된 군에서 선택된다: 동위원소 표지, 양성 표지, 산화환원 활성 모이어티, 광학적 염료, 비오틴화된 기 및 두 번째 리포터에 의해 인식된 폴리펩티드 에피토프. 일부 구체예에서, 표지화 기는 형광 단백질, 예를 들면, 녹색 형광 단백질 또는 이의 유도체 (가령, 증강된 GFP, 청색 형광 단백질 또는 이의 유도체 (가령, EBFP (증강된 청색 형광 단백질), EBFP2, 아주리트, mKalamal, 시안색 형광 단백질 또는 이의 유도체 (가령, ECFP (증강된 시안색 형광 단백질), 세루리안, CyPet), 황색 형광 단백질 또는 이의 유도체 (가령, YFP, 시트린 (Citrine), 비너스, YPet)이다. 일부 구체예에서, 폴리펩티드 에피토프는 비오틴 신호전달 펩티드, 히스티딘 펩티드 (his), 적혈구응집소 (HA), Flag, 글 결합 펩티드에서 선택되는 구성원이다. 추가 구체예에서, 작동체 기는 방사성 동위원소, 방사성뉴클레오타이드, 독소, 치료적 작용제 및 화학요법 작용제로 구성된 군에서 선택된다.

[0348] 본 발명의 ALK7-결합 단백질은 시험관내와 생체내 진단적 및 치료적 유용성에서 적용을 갖는다. 가령, ALK7-결합 단백질은 예로서, 다양한 질환 또는 장애를 치료하거나, 예방하거나 또는 진단하기 위해, 시험관내에서 또는 생체내에서 배양 중인 세포에, 또는 개체에서 세포에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 인간 항체, 무인 항체, 또는 인간화 항체이다.

[0349] ALK7 활성을 차단하는 방법 역시 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 ALK7을 길항제 ALK7-결합 단백질과 접촉시키는 것을 포함한다. 추가 구체예에서, 길항제 ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체이다. 일부 경우에, 상기 방법은 생체내에서 수행된다. 다른 경우에, 상기 방법은 시험관내에서 수행된다. 일부 구체예에서, 차단된 ALK7 활성은 다음에서 선택된다: (a) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드의 존재에서 ALK7 및 ActRII 수용체를 발현하는 세포의 표면 상에서 ALK7, 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시키고; (b) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 유형 II 수용체와 경쟁하고; (c) ALK7에 결합에 대해 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, 액티빈 B, 액티빈 AB, Nodal, GDF1, GDF3 및/또는 GDF8)와 경쟁하고; (d) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 ALK7의 인산화를 감소시키고; (e) 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 리간드 (가령, GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈

B, 액티빈 AB 및/또는 Nodal)의 존재에서 ALK7 및 유형 II 수용체 (가령, ActRIIA 및/또는 ActRIIB)를 발현하는 세포에서 Smad (가령, Smad2 및/또는 Smad3)의 인산화를 감소시키고; (f) ≤ 1 nM 및 ≥ 1 pM의 K_D 로 ALK7에 결합하고 (가령, BIAcore® 분석에 의해 결정될 때), 그리고 (g) ALK7, 공동수용체 (가령, 크립토 및/또는 크립틱), 그리고 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 상과 리간드 (가령, Nodal)를 내포하는 복합체의 형성을 감소시킴. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 (가령, 중화하는 항-ALK7 항체)이다. 추가 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방세포 (가령, 백색 지방세포)를 이용한 지질분해 검증에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질분해 검증은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 2개, 3개, 또는 4개를 갖는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 상기 특징 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 또는 최소한 4개를 갖는다.

[0350] 한 구체예에서, 본 발명은 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK 길항제 항체)을 ALK7 신호전달과 연관된, 변경된 ALK7 발현과 연관된 및/또는 감소된 ALK7 신호전달에 의해 개선될 수 있는 질환 또는 장애를 앓거나, 또는 이런 질환 또는 장애가 발달할 위험에 처해있는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선을 제공한다. 다른 구체예에서, 치료는 개체로부터 단리된 조직 또는 세포에 ALK7-결합 단백질의 투여를 포함하는데, 여기서 상기 개체는 ALK7 발현 또는 ALK7 신호전달과 연관된 질환 또는 장애를 앓거나, 또는 이런 질환 또는 장애가 발달할 위험에 처해있다.

[0351] 본 발명은 ALK7-결합 단백질 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 개체에서 ALK7-매개된 활성화와 연관된 질환을 치료하고 및/또는 개선하기 위한 방법 역시 제공되는데, 이들 방법은 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 단독으로 투여된다. 다른 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 복합 요법으로서 투여된다. ALK7-결합 단백질의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 ALK7 활성을 감소시키는 방법 역시 제공된다.

[0352] 본원에서 제시된 바와 같이, ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량은 체중을 감소시키고 (가령, 체중 감소를 증진하고), 체중 증가를 감소시키고 (가령, 체중 증가를 예방하고) 및/또는 비만을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일정한 사례에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다.

[0353] 한 구체예에서, 본 발명은 체중을 감소시키기 원하거나, 또는 치료가 필요한 개체에게 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 투여하는 것을 포함하는, 체중을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 개체는 과체중 (가령, 전비만)이다. 일부 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 또는 그 이상의 체질량 지수 (BMI)를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 내지 29.9 kg/m^2 , 30 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 25 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 또는 25 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상 (가령, 30 내지 39.9 kg/m^2 또는 30 kg/m^2 내지 50 kg/m^2)의

BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 병적으로 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 또는 그 이상의 BMI를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 내지 45 kg/m^2 , 또는 40 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 내장 비만 (가령, 복부 지방 및/또는 내장 지방을 비롯하여, 복부에서 과잉 지방과 다)을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 0.85 또는 그 이상의 허리/엉덩이 둘레 비율 (WHR)을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 말초성 비만 (가령, 엉덩이에서 과잉 지방과 다)을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다. ALK7-결합 단백질은 단독으로 또는 복합 요법으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여는 식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0354] 한 구체예에서, 본 발명은 체중 증가를 감소시키기 원하거나, 또는 치료가 필요한 개체에게 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 투여하는 것을 포함하는, 체중 증가를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 개체는 과체중 (가령, 전비만)이다. 일부 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 또는 그 이상의 BMI를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 내지 29.9 kg/m^2 , 30 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 25 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 또는 25 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상 (가령, 30 내지 39.9 kg/m^2 또는 30 kg/m^2 내지 50 kg/m^2)의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 병적으로 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 또는 그 이상의 BMI를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 내지 45 kg/m^2 , 또는 40 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다.

[0355] 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 투여하는 것을 포함하는, 과잉 체중과 연관된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법 역시 제공된다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 비만이다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 인슐린 저항성이다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 이상지질혈증, 고지질혈증 (총콜레스테롤 수준 $>240 \text{ mg/dL}$), 고콜레스테롤혈증 (가령, $>200 \text{ mg/dL}$, $>220 \text{ mg/dL}$, $>240 \text{ mg/dL}$, $>250 \text{ mg/dL}$, 또는 $>275 \text{ mg/dL}$ 의 총콜레스테롤 수준), 낮은 HDL 혈청 수준 (가령, $<40 \text{ mg/dL}$, $<45 \text{ mg/dL}$, 또는 $<50 \text{ mg/dL}$), 높은 LDL 혈청 수준 (가령, $\geq 100 \text{ mg/dL}$, $\geq 130 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$, 또는 $\geq 190 \text{ mg/dL}$), 그리고 고중성지질혈증 (가령, $\geq 150 \text{ mg/dL}$, $\geq 175 \text{ mg/dL}$, $\geq 200 \text{ mg/dL}$, $\geq 300 \text{ mg/dL}$, $\geq 400 \text{ mg/dL}$, 또는 $\geq 499 \text{ mg/dL}$ 의 공복 TG 수준). 일정한 사례에서, 투여는 식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0356] 다른 구체예에서, 본 발명은 과체중인 개체에서 체중을 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 과체중 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제

항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 또는 그 이상의 체질량 지수 (BMI)를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 내지 29.9 kg/m^2 , 30 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 25 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 또는 25 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 , 또는 27 내지 40 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상 (가령, 30 내지 39.9 kg/m^2 또는 30 kg/m^2 내지 50 kg/m^2)의 BMI를 갖는다. ALK7-결합 단백질은 단독으로 또는 복합 요법으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여는 식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0357]

한 구체예에서, 본 발명은 비만한 개체에서 체중을 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 상기 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상 (가령, 30 내지 39.9 kg/m^2 또는 30 kg/m^2 내지 50 kg/m^2)의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 또는 그 이상의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 내장 비만 (가령, 복부 지방 및/또는 내장 지방을 비롯하여, 복부에서 과잉 지방과다)을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 0.85 또는 그 이상의 허리/엉덩이 둘레 비율 (WHR)을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 말초성 비만 (가령, 엉덩이에서 과잉 지방과다)을 앓는다. ALK7-결합 단백질은 단독으로 또는 복합 요법으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여는 식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0358]

다른 구체예에서, 본 발명은 비만 또는 비만과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 및/또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 비만한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상의 BMI를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 30 내지 39.9 kg/m^2 , 또는 30 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 병적으로 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 또는 그 이상의 신체 BMI를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 내지 45 kg/m^2 , 또는 40 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상 (가령, 30 내지 39.9 kg/m^2)의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 최소한 40 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 내장 비만 (가령, 복부 지방 및/또는 내장 지방을 비롯하여, 복부에서 과잉 지방과다)을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 0.85 또는 그 이상의 허리/엉덩이 둘레 비율 (WHR)을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 말초성 비만 (가령, 엉덩이에서 과잉 지방과다)을 앓는다. ALK7-결합 단백질은 단독으로 또는 복합 요법으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여는 식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0359]

치료 또는 예방이 필요한 개체에게 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 투여하는 것을 포함하는, 비만과 연관된 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법 역시 제공된다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다.

일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 이상지질혈증, 고지질혈증 (총콜레스테롤 수준 >240 mg/dL), 고콜레스테롤혈증 (가령, >200 mg/dL, >220 mg/dL, >240 mg/dL, >250 mg/dL, 또는 >275 mg/dL의 총콜레스테롤 수준), 낮은 HDL 혈청 수준 (가령, <40mg/dL, <45 mg/dL, 또는 <50 mg/dL), 높은 LDL 혈청 수준 (가령, ≥ 100 mg/dL, ≥ 130 mg/dL, ≥ 160 mg/dL, 또는 ≥ 190 mg/dL), 그리고 고중성지방혈증 (가령, ≥ 150 mg/dL, ≥ 175 mg/dL, ≥ 200 mg/dL, ≥ 300 mg/dL, ≥ 400 mg/dL, 또는 ≥ 499 mg/dL의 공복 TG 수준). 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 심혈관 질환이다. 추가 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 고혈압 (높은 혈압), 심근 경색, 뇌졸중, 말초 동맥 질환, 혈관조절 기능장애, 동맥경화증 울혈성 심부전, 죽상경화증, 관상동맥성 심장 질환, 또는 미세혈관 질환이다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 염증이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음의 군에서 선택되는 구성원이다: 망막병증, 장 질환, 궤양성 대장염, 그리고 천식, 염증 (가령, 간의 염증 및/또는 지방 조직의 염증)이다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 간 질환이다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 간 질환 또는 장애는 NAFLD이다. 한 구체예에서, 간 질환은 지방간이다. 한 구체예에서, 간 질환은 NASH이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음의 군에서 선택되는 구성원이다: 지방간염, 지방증, 섬유증 및/또는 간경변. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 백내장, 황반 변성, 폐쇄성 수면 무호흡, 정맥염, 통풍, 골관절염, 당뇨병, 신장병, 폐 질환 (가령, 천식, 저환기 증후군, 또는 호흡기 기능장애) 및/또는 암 (가령, 난소, 유방, 자궁내막, 간, 신장 및/또는 결장 암 및/또는 암 전이 (가령, 림프성 전이, 혈류 전이 및/또는 중앙 성장과 침습). 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 감염이다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 느린 치유 또는 비치유 상처이다. 일정한 사례에서, 투여는식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0360]

한 구체예에서, 본 발명은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 간 지방을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 개체는 과체중 (가령, 전비만)이다. 일부 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 또는 그 이상의 체질량 지수 (BMI)를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 25 kg/m^2 내지 29.9 kg/m^2 , 30 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 25 kg/m^2 내지 39.9 kg/m^2 , 또는 25 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상 (가령, 30 내지 39.9 kg/m^2 또는 30 kg/m^2 내지 50 kg/m^2)의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 병적으로 비만하다. 일부 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 또는 그 이상의 BMI를 갖는다. 추가 구체예에서, 개체는 40 kg/m^2 내지 45 kg/m^2 , 또는 40 kg/m^2 내지 50 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 내장 비만 (가령, 복부 지방 및/또는 내장 지방을 비롯하여, 복부에서 과잉 지방과다)을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 0.85 또는 그 이상의 허리/엉덩이 둘레 비율 (WHR)을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 말초성 비만 (가령, 엉덩이에서 과잉 지방과다)을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다. ALK7-결합 단백질은 단독으로 또는 복합 요법으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여는식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0361]

다른 구체예에서, 본 발명은 2형 당뇨병 또는 당뇨병과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는, 개선하는 및/또는 예방하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 2형 당뇨병을 앓거나, 또는 2형 당뇨병이 발달할 위험에 처해있는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에

피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 개체는 30 kg/m^2 또는 그 이상 (가령, 30 내지 39.9 kg/m^2)의 체질량 지수 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 최소한 40 kg/m^2 의 BMI를 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 내장 비만 (가령, 복부 지방 및/또는 내장 지방을 비롯하여, 복부에서 과잉 지방과다)을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 0.85 또는 그 이상의 WHR을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 말초성 비만 (가령, 엉덩이에서 과잉 지방과다)을 앓는다. ALK7-결합 단백질은 단독으로 또는 복합 요법으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여는 식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0362] 당뇨병과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는, 개선하는 또는 예방하는 방법 역시 제공되는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 당뇨병을 앓는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 ALK7-결합 단백질 (가령, 길항제 항체)은 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 이상지질혈증, 고지질혈증 (총콜레스테롤 수준 $>240 \text{ mg/dL}$), 고콜레스테롤혈증 (가령, $>200 \text{ mg/dL}$, $>220 \text{ mg/dL}$, $>240 \text{ mg/dL}$, $>250 \text{ mg/dL}$, 또는 $>275 \text{ mg/dL}$ 의 총콜레스테롤 수준), 낮은 HDL 혈청 수준 (가령, $<40 \text{ mg/dL}$, $<45 \text{ mg/dL}$, 또는 $<50 \text{ mg/dL}$), 높은 LDL 혈청 수준 (가령, $\geq 100 \text{ mg/dL}$, $\geq 130 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$, 또는 $\geq 190 \text{ mg/dL}$), 그리고 고중성지방혈증 (가령, $\geq 150 \text{ mg/dL}$, $\geq 175 \text{ mg/dL}$, $\geq 200 \text{ mg/dL}$, $\geq 300 \text{ mg/dL}$, $\geq 400 \text{ mg/dL}$, 또는 $\geq 499 \text{ mg/dL}$ 의 공복 TG 수준). 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 심혈관 질환이다. 추가 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 고혈압 (높은 혈압), 심근 경색, 뇌졸중, 말초 동맥 질환, 혈관조절 기능장애, 또는 동맥경화증이다. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 염증 (가령, 전신 염증, 간의 염증 및 지방 조직의 염증)이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음의 군에서 선택되는 구성원이다: 죽상경화증, 망막병증, 장 질환, 궤양성 대장염, 천식, 간의 염증 및/또는 지방 조직의 염증). 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 간 질환이다. 다른 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음의 군에서 선택되는 구성원이다: 지방간 질환, 지방간염, 지방증 및/또는 간경변. 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 백내장, 황반 변성, 폐쇄성 수면 무호흡, 정맥염, 통풍, 골관절염, 당뇨병, 높은 콜레스테롤, 폐 질환 (가령, 천식 및/또는 저환기 증후군), 신경병증, 망막병증, 혈관병증 미세혈관병증, 신병증, 신부전 및/또는 암 (가령, 난소, 유방, 자궁 내막, 간, 신장, 췌장 및/또는 결장 암) 및 암 전이 (가령, 림프성 전이, 혈류 전이 및/또는 종양 성장과 침습). 한 구체예에서, 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 감염 또는 비치유 상처이다. 일정한 사례에서, 투여는 식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다.

[0363] 본 발명은 또한, 개체에서 혈액-지질 프로필을 향상시키기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 (중화) 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 이런 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 항체이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 ALK7 길항제 항체이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 LDL 콜레스테롤의 수준을 감소시키거나 또는 HDL-콜레스테롤의 수준을 증가시키기 위한 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 개체는 이상지질혈증을 앓는다. 다른 구체예에서, 개체는 상승된 혈청 지질 (가령, 콜레스테롤 (고콜레스테롤혈증) 및/또는 트리글리세리드 (가

령, 고중성지질혈증)을 갖는다. 한 구체예에서, 개체는 $LDL-C \geq 100 \text{ mg/dL}$, $\geq 130 \text{ mg/dL}$, 또는 $\geq 160 \text{ mg/dL}$ 을 갖는다. 한 구체예에서, 개체는 $TG \geq 150 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$, $\geq 170 \text{ mg/dL}$ 을 갖는다. 한 구체예에서, 개체는 상승된 혈장 인슐린 수준을 갖는다 (고인슐린혈증; 가령, $>20 \text{ ug/ml}$ 의 공복 인슐린 수준이 100을 초과할 수 있다). 일부 구체예에서, 개체는 II형 당뇨병을 앓는다.

[0364] 한 구체예에 따라서, 본 발명은 대사 질환 또는 장애, 또는 대사 질환 또는 장애와 연관된 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 치료되는 대사 질환, 장애 또는 이상은 과혈당증 (가령, 경구 내당성 검사 동안 공복 상태에서 또는 글루코오스 투여 이후에 $> 130 \text{ mg/dL}$)이다. 한 구체예에서, 치료되는 대사 질환, 장애 또는 이상은 지질 대사 질환, 장애 또는 이상이다. 한 구체예에서, 치료되는 대사 질환, 장애 또는 이상은 이상지질혈증이다. 추가 구체예에서, 지질 대사 질환, 장애 또는 이상은 다음에서 선택되는 구성원이다: 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 높은 트리글리세리드 수준, 고지질혈증 및 지질단백질 이상. 한 구체예에서, ALK-7 결합 단백질이 투여되는 개체는 $>200 \text{ mg/dL}$, $>220 \text{ mg/dL}$, $>240 \text{ mg/dL}$, $>250 \text{ mg/dL}$, 또는 $>275 \text{ mg/dL}$ 의 총콜레스테롤 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK-7 결합 단백질이 투여되는 개체는 $<40 \text{ mg/dL}$, $<45 \text{ mg/dL}$, 또는 $<50 \text{ mg/dL}$ 의 HDL 혈청 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK-7 결합 단백질이 투여되는 개체는 $\geq 100 \text{ mg/dL}$, $\geq 130 \text{ mg/dL}$, $\geq 160 \text{ mg/dL}$, 또는 $\geq 190 \text{ mg/dL}$ 의 LDL 혈청 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK-7 결합 단백질이 투여되는 개체는 $\geq 150 \text{ mg/dL}$, $\geq 175 \text{ mg/dL}$, $\geq 200 \text{ mg/dL}$, $\geq 300 \text{ mg/dL}$, $\geq 400 \text{ mg/dL}$, 또는 $\geq 499 \text{ mg/dL}$ 의 공복 TG 수준을 갖는다. 한 구체예에서, 치료되는 대사 질환, 장애 또는 이상은 글루코오스 대사 질환, 장애 또는 이상이다. 추가 구체예에서, 글루코오스 대사 질환, 장애 또는 이상은 다음에서 선택되는 구성원이다: 글루코오스 불내성, 인슐린 저항성, 내당성 장애 (IGT), 손상된 공복 글루코오스 (IFG). 한 구체예에서, 치료되는 대사 질환, 장애 또는 이상은 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 높은 요산 수준, NAFLD, 지방간, NASH 및 다낭성 난소 증후군. 한 구체예에서, 치료되는 개체는 고인슐린혈증을 앓는다. 한 구체예에서, 치료되는 개체는 비만하다 (가령, 개체는 내장 또는 복부 비만을 앓는다). 다른 구체예에서, 치료되는 개체는 II형 당뇨병을 앓는다.

[0365] 대사 증후군은 심장병의 위험을 증가하는 한 세트의 장애를 수반하는 질환이다. 대사 증후군의 주요 성분은 과잉 체중, 심혈관 파라미터 (높은 혈압, 이상지질혈증, 높은 수준의 트리글리세리드 및/또는 혈액 내에 낮은 수준의 HDL), 죽상경화증, 당뇨병 및/또는 인슐린 저항성이다. 이들 성분 중에서 몇 가지, 다시 말하면, 대사 증후군을 앓는 개체는 비록 각 성분이 위험 요인이긴 하지만, 심장병에 걸리기 매우 쉽다. 본 발명은 또한, 대사 증후군의 상기 성분 중에서 1, 2, 3개, 또는 그 이상을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0366] 심혈관 질환 또는 장애를 치료하거나, 예방하거나 또는 개선하는 방법이 추가적으로 제공되는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 치료되거나, 예방되거나 또는 개선되는 심혈관 질환 또는 장애는 죽상경화증이다. 한 구체예에서, 치료되거나, 예방되거나 또는 개선되는 심혈관 질환 또는 장애는 고혈압 (가령, 안정 상태에서 혈압 $>130/80 \text{ mmHg}$ 또는 $>140/90 \text{ mmHg}$)이다. 한 구체예에서, 심혈관 질환 또는 장애는 말초 혈관 질환, 미세혈관 또는 미세혈관 합병증, 뇌졸중 및/또는 망막병증이다. 한 구체예에서, 심혈관 질환은 죽상경화증 (관상동맥성 심장 질환)이다.

[0367] 한 구체예에서, 본 발명은 염증성 질환 또는 장애를 치료하고 및/또는 개선하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 염증성 질환 또는 장애는 만성 염증이다. 다른 구체예에서, 염증성 질환 또는 장애는 지방 조직의 염증이다. 다른 구체예에서, 질환 또는 장애는 간의 염증이다. 한 구체예에서, 질환 또는 장애는 NAFLD이다. 추가 구체예에서, 질환 또는 장애는 지방간이다. 추가 구체예에서, 질환 또는 장애는 지방증 (가령, 비알코올성 지방간염 (NASH))이다.

[0368] 본 발명은 또한, 혈당 제어를 향상시키는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 >130 , >135 , >140 , >145 , 또는 $>150 \text{ mg/dL}$ 의 공복 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 식사 후 2 시간에 >180 , >185 , >190 , >195 , 또는 $>200 \text{ mg/dL}$ 의 식후 혈당 수준을 갖는다. 일정한 사례에서, 투여는식이 및/또는 운동에 대한 보조약이다. 투여는 또한, 체중을 감소시키거나 또는 비만을 치료할 수 있다. 일정한 사례에서, 개

체는 2형 당뇨병을 앓는다. 일정한 사례에서, 개체는 27 내지 40 kg/m²의 BMI를 갖는다. 일정한 사례에서, 개체는 30 내지 39.9 kg/m²의 BMI를 갖는다. 일정한 사례에서, 개체는 최소한 40의 BMI를 갖는다. 일정한 사례에서, 개체는 과체중이다. 일정한 사례에서, 개체는 비만하다. 혈당 제어에서 향상은 당해 분야에서 공지된 기술, 예를 들면, 혼합 식이 검사를 이용하여 사정될 수 있다.

[0369] 본 발명은 또한, ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 과혈당증 또는 과혈당증과 연관된 질환을 치료하거나, 예방하거나 또는 개선하기 위한 조성물과 방법을 제공한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 >130, >135, >140, >145, 또는 >150 mg/dL의 공복 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 식사 후 2 시간에 >180, >185, >190, >195, 또는 >200 mg/dL의 식후 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, 치료, 예방 또는 개선의 결과는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 치료에 앞서 개체에서 혈청 수준과 비교하여, 글루코오스의 혈청 수준에서 감소, 트리글리세리드의 혈청 수준에서 감소, 인슐린의 혈청 수준에서 감소 및/또는 비-에스테르화된 지방산의 혈청 수준에서 감소. 한 구체예에서, 치료, 예방 또는 개선의 결과는 치료에 앞서 개체의 체온과 비교하여 약 0.4℃ 내지 1℃의 체온에서 증가이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 단백질이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여는 또한, 개체의 체중을 감소시킨다.

[0370] 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 혈장 인슐린 수준을 감소시키는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 이런 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 >130, >135, >140, >145, 또는 >150 mg/dL의 공복 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 식사 후 2 시간에 >180, >185, >190, >195, 또는 >200 mg/dL의 식후 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, 개체는 과체중이다. 한 구체예에서, 개체는 비만하다. 다른 구체예에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 단백질이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0371] 본 발명은 또한, ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 과혈당증 또는 과혈당증과 연관된 질환을 치료하거나, 예방하거나 또는 개선하기 위한 조성물과 방법을 제공한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 >130, >135, >140, >145, 또는 >150 mg/dL의 공복 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 식사 후 2 시간에 >180, >185, >190, >195, 또는 >200 mg/dL의 식후 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, 치료, 예방 또는 개선의 결과는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 구성원이다: 치료에 앞서 개체에서 혈청 수준과 비교하여, 글루코오스의 혈청 수준에서 감소, 트리글리세리드의 혈청 수준에서 감소, 인슐린의 혈청 수준에서 감소 및/또는 비-에스테르화된 지방산의 혈청 수준에서 감소. 한 구체예에서, 치료, 예방 또는 개선의 결과는 치료에 앞서 개체의 체온과 비교하여 약 0.4℃ 내지 1℃의 체온에서 증가이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 단백질이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와

동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여는 또한, 개체의 체중을 감소시킨다.

[0372] 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 혈장 인슐린 수준을 감소시키는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 이런 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 >130, >135, >140, >145, 또는 >150 mg/dL의 공복 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, ALK7-결합 단백질이 투여되는 개체는 식사 후 2 시간에 >180, >185, >190, >195, 또는 >200 mg/dL의 식후 혈당 수준을 갖는다. 한 구체예에서, 개체는 과체중이다. 한 구체예에서, 개체는 비만하다. 다른 구체예에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 단백질이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0373] 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 간 질환을 치료하는, 예방하는 또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 효과량을 간 질환을 앓는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 개체는 간의 염증을 앓는다. 한 구체예에서, 개체는 NAFLD를 앓는다. 한 구체예에서, 개체는 지방간을 앓는다. 다른 구체예에서, 개체는 NASH를 앓는다. 한 구체예에서, 치료되거나, 예방되거나 또는 개선되는 간 질환은 섬유증, 흉터형성, 간경변, 또는 간부전이다. 다른 구체예에서, 치료되거나, 예방되거나 또는 개선되는 간 질환은 간암이다. 한 구체예에서, 개체는 과체중이다. 다른 구체예에서, 개체는 비만하다. 다른 구체예에서, 개체는 2형 당뇨병을 앓는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 단백질이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 본원에서 개시된 길항제 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다.

[0374] 추가 구체예에서, 본 발명은 암 또는 암과 연관된 질환을 치료하는 및/또는 개선하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편)을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 항-ALK7 항체 또는 이의 ALK7-결합 단편이다. 일부 구체예에서, 개체는 골수종 (가령, 다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수외 골수종), 또는 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 또는 결장 암으로 구성된 군에서 선택되는 암을 앓는다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 림프성 전이, 혈류 전이, 종양 성장, 또는 종양 침습을 치료하거나 예방하기 위해 투여된다.

[0375] 한 구체예에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 ALK7을 발현하는 암 세포, 종양 연관된-간질 세포 또는 내피 세포를 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)과 접촉시키는 것을 포함한다. 추가 구체예에서, 암 세포는 골수종 (가령, 다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수외 골수종), 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 및/또는 결장 암 세포이다. 일부 구체예에서, 접촉된 세포는 암 라인으로부터 유래된다. 일부 구체예에서, 암 세포는 생체내에서 접촉된다.

[0376] 한 구체예에서, 본 발명은 지질분해를 증가시키기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 백색 지방세포 또는 지방 조직을 길항제 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질분해를 5% 내지

100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지방 세포에서 지질 분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 지질 분해 검정에서 지질분해를 5% 내지 100%, 10% 내지 80%, 또는 10% 내지 60% 증가시킨다. 추가 구체예에서, 지질 분해 검정은 GDF1, GDF3, GDF8, 액티빈 B, 액티빈 A/B 및 Nodal로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 ALK7 리간드의 존재에서 수행된다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7 결합 단백질은 항체이다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 본원에서 제공된 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 시험관내에서 접촉된다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 생체내에서 접촉된다. 한 구체예에서, 상기 방법은 생체내에서, 예를 들면, 포유류 개체 (가령, 동물 모형)에서 실행된다. 추가 구체예에서, 개체는 인간이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 증가된 글리세롤 생산을 야기한다. 추가 구체예에서, 상기 방법은 지방세포 배양액에서 증가된 글리세롤 및/또는 유리 지방산을 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 지방 세포 또는 조직에서 감소된 트리글리세리드 (TG) 함량을 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 개체에서 감소된 혈장 TG 수준을 야기한다.

[0377] 다른 구체예에서, 본 발명은 지방 세포 또는 조직에서 아드레날린 수용체- β (ADRB) 신호전달을 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 분화된 백색 지방세포 또는 지방 조직을 ADRB 신호전달을 증가시키는데 충분한 양으로 길항제 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7 결합 단백질은 항체이다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 본원에서 제공된 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 시험관내에서 접촉된다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 생체내에서 접촉된다. 한 구체예에서, 상기 방법은 생체내에서, 예를 들면, 포유류 개체 (가령, 동물 모형)에서 실행된다. 추가 구체예에서, 개체는 인간이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 증가된 글리세롤 생산을 야기한다. 추가 구체예에서, 상기 방법은 지방세포 배양액에서 증가된 글리세롤 및/또는 유리 지방산을 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 지방 세포 또는 조직에서 감소된 TG 함량을 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 개체에서 감소된 혈장 TG 수준을 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 영양소 과부하 동안 지방세포 또는 지방 조직에서 증가된 ADRB 신호전달을 야기한다.

[0378] 다른 구체예에서, 본 발명은 지방 세포 또는 지방 조직 (가령, 분화된 백색 지방세포)에서 과산화소체 증식체-활성화된 수용체-감마 (PPAR 감마) 신호전달을 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 분화된 백색 지방세포 또는 지방 조직을 PPAR 감마 활성을 감소시키는데 효과적인 양으로 길항제 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7 결합 단백질은 항체이다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 본원에서 제공된 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 시험관내에서 접촉된다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 생체내에서 접촉된다. 한 구체예에서, 상기 방법은 생체내에서, 예를 들면, 포유류 개체 (가령, 동물 모형)에서 실행된다. 추가 구체예에서, 개체는 인간이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 증가된 글리세롤 생산을 야기한다. 추가 구체예에서, 상기 방법은 지방세포 배양액에서 증가된 글리세롤 및/또는 유리 지방산을 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 지방 세포 또는 조직에서 감소된 TG 함량을 야기한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 개체에서 감소

된 혈장 TG 수준을 야기한다.

[0379] 다른 구체예에서, 본 발명은 지방 세포 또는 지방 조직 (가령, 분화된 백색 지방세포)에서 인슐린 저항성을 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 지방세포 또는 지방 조직을 인슐린 저항성을 감소시키는데 효과적인 양으로 길항제 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7 결합 단백질은 항체이다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 본원에서 제공된 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 시험관내에서 접촉된다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 생체내에서 접촉된다. 한 구체예에서, 상기 방법은 생체내에서, 예를 들면, 포유류 개체 (가령, 동물 모형)에서 실행된다. 추가 구체예에서, 개체는 인간이다.

[0380] 다른 구체예에서, 본 발명은 지방 세포 또는 조직의 대사율을 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 지방세포 또는 지방 조직을 지방세포 또는 조직의 물질대사를 증가시키는데 효과적인 양으로 길항제 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 ALK7 결합 단백질은 항체이다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 본원에서 제공된 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 길항제 항-ALK7-항체는 표 1A에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체로 ALK7에 결합을 교차-차단하거나 또는 상기 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구체예에서, 투여되는 길항제 항-ALK7-항체는 표 1B 또는 표 3에서 개시된 VH 및 VL 쌍을 갖는 항체와 동일한 ALK7 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 시험관내에서 접촉된다. 일부 구체예에서, 분화된 백색 지방 세포 또는 지방 조직은 생체내에서 접촉된다. 한 구체예에서, 상기 방법은 생체내에서, 예를 들면, 포유류 개체 (가령, 동물 모형)에서 실행된다. 추가 구체예에서, 개체는 인간이다.

[0381] 본 발명은 ALK7-매개된 질환 및/또는 장애, 예를 들면, 비만 (가령, 복부 또는 내장 비만); 과체중; 인슐린 저항성; 대사 증후군 및 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 예를 들면, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증 (가령, 간 염증 및/또는 지방 조직의 염증), 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤 (가령, 높은 LDL 수준 및/또는 고콜레스테롤혈증); 심혈관 질환, 예를 들면, 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 죽상경화증; 동맥경화증 및/또는 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병 (가령, 신병증); 체장염; 다낭성 난소 증후군; 상승된 요산 수준; 혈액소증 (철분 과부하); 흑색극세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 및/또는 암 (가령, 골수종 (가령, 다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수외 골수종), 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 또는 결장 암); 및/또는 상기 질환 또는 장애 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 과체중 (가령, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 의 BMI), 또는 너무 많은 체지방과 연관된 다른 장애/질환을 앓거나, 또는 이것이 발달할 위험에 처해있는 개체에게 단독으로, 또는 하나 또는 그 이상의 추가 요법 (가령, 하나 또는 그 이상의 추가 치료적 작용제)와 조합으로 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 길항제 항-ALK7 항체 또는 길항제 ALK7-결합 항체 단편)의 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0382] 임상적 시험 절차의 일부로서, 예로서 소정의 치료 섭생의 효력을 결정하기 위해 혈액 또는 조직에서 단백질 수준 (가령, ALK7 수준)의 진단적 모니터링을 위한 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질의 용도 역시 제공된다. 가령, 검출은 ALK7-결합 단백질을 검출가능한 물질에 연계함으로써 용이해질 수 있다. 검출가능한 물질의 실례는 다양한 효소, 보결원자단, 형광 물질, 발광 물질, 생물발광 물질 및/또는 방사성 물질을 포함한다. 적절한 효소의 실례에는 양고추냉이 과산화효소, 알칼리성 포스파타아제, β -갈락토시다아제, 또는 아세틸콜린에스테라아제가 포함된다; 적절한 보결원자단 복합체의 실례에는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴이 포함된다; 적절한 형광 물질의 실례에는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시안산염, 로다민, 디클로로트리아지닐

아민 플루오레세인, 단일 염화물 또는 피코에리트린이 포함된다; 발광 물질의 실례에는 루미놀이 포함된다; 생물발광 물질의 실례에는 루시페라아제, 루시페린 및 에퀴린이 포함된다; 그리고 적절한 방사성 물질의 실례에는 ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , 또는 ^3H 가 포함된다.

[0383] **제약학적 조성물 및 투여 방법**

[0384] ALK7-결합 단백질을 제조하고 이것을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 방법은 당업자에게 알려져 있거나 또는 당업자에 의해 쉽게 결정된다. ALK7-결합 단백질의 투여 루트는 예로서, 경구, 비경구, 흡입에 의해 또는 국소일 수 있다. 용어 비경구는 예로서, 정맥내, 동맥내, 복막내, 근육내, 안구내, 피하, 직장, 또는 질 투여를 포함한다. 이들 모든 투여 형태가 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 명확하게 예기되긴 하지만, 투여를 위한 형태의 다른 실례는 특히, 정맥내 또는 동맥내 주사 또는 드립을 위한 주사용 용액일 것이다. 통상적으로, 적합한 제약학적 조성물은 완충액 (가령, 아세트산염, 인산염 또는 구연산염 완충액), 계면활성제 (가령, 폴리소르베이트), 임의선택적으로 안정제 작용제 (가령, 인간 알부민) 등을 포함할 수 있다. 본원에서 교시와 양립하는 다른 방법에서, 본원에서 제시된 바와 같은 ALK7-결합 단백질은 섬유증 또는 종양의 장기 및/또는 부위에 직접적으로 전달되고, 따라서 치료적 작용제에 대한 병든 조직의 노출을 증가시킬 수 있다. 한 구체예에서, 투여는 예로서, 흡입 또는 비내 투여에 의해 기도에 직접적으로 이루어진다.

[0385] 본원에서 논의된 바와 같이, ALK7-결합 단백질은 ALK7-매개된 질환과 장애, 예를 들면, 비만, 당뇨병, 대사 질환, 이상지질혈증; 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 염증, 또는 심혈관, 폐, 지방간 질환, 신경학적 질환, 간 질환, 신장병, 그리고 암의 생체내 치료를 위한 제약학적 효과량에서 투여될 수 있다. 이점에 관하여, 개시된 ALK7-결합 단백질은 활성제의 투여를 용이하게 하고 이의 안정성을 증진하기 위해 조제될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 본 발명에 따른 제약학적 조성물은 제약학적으로 허용되는, 비독성, 무균 담체, 예를 들면, 생리 식염수, 비독성 완충액, 보존제 등을 포함할 수 있다. 본 출원의 목적으로, 접합된 또는 접합되지 않은 ALK7-결합 단백질의 제약학적 효과량은 ALK7에 효과적인 결합을 달성하고 유익성을 달성하는데, 예를 들면, 질환 또는 장애의 증상을 개선하거나 또는 물질 또는 세포를 검출하는데 충분한 양을 의미한다. 본원에서 개시된 치료 방법에서 이용을 위한 적합한 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 16th ed. (1980)에서 설명된다.

[0386] 본원에서 제공된 일정한 제약학적 조성물은 예로서, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 비롯한 허용되는 복용 형태에서 경구 투여될 수 있다. 일정한 제약학적 조성물은 또한, 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이런 조성물은 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증강하기 위한 흡수 증진제 및/또는 다른 전통적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수에서 용액으로서 제조될 수 있다. 단일 약형을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 항체)의 양은 치료되는 개체 및 특정 투여 방식에 따라 변할 것이다. 조성물은 단일 용량으로서, 복수 용량으로서 또는 주입 동안 확립된 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 투약 섭생은 또한, 최적의 원하는 반응 (가령, 치료적 또는 예방적 반응)을 제공하기 위해 조정될 수 있다.

[0387] 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질은 전술한 치료 방법에 따라서, 치료 효과를 산출하는데 충분한 양으로 인간 또는 다른 개체에게 투여될 수 있다. 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질은 공지된 기술에 따라서, ALK7-결합 단백질을 전통적인 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 조합함으로써 제조된 전통적인 복용 형태에서 이런 인간 또는 다른 동물에게 투여될 수 있다. 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제의 형태 및 특징은 이것이 조합될 활성 성분의 양, 투여 루트 및 다른 널리 공지된 변수에 의해 지배될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 상이한 ALK7-결합 단백질을 포함하는 콕테일 역시 이용될 수 있다.

[0388] ALK7-매개된 질환 또는 장애, 예를 들면, 비만, 당뇨병, 대사 질환, 이상지질혈증; 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 염증, 또는 심혈관, 폐, 지방간 질환, 신경학적 질환, 간 질환, 또는 신장병 및/또는 암의 치료를 위한 ALK7-결합 조성물의 치료적으로 유효 용량은 투여 수단, 표적 부위, 개체의 생리학적 상태, 개체가 인간 또는 동물인지의 여부, 투여된 다른 약제, 그리고 치료가 예방적 또는 치료적인지의 여부를 비롯한 많은 상이한 인자에 따라 변한다. 통상적으로, 개체는 인간이지만, 유전자도입 포유동물을 비롯한 비인간 포유동물 역시 치료될 수 있다. 치료 용량은 안전성 및 효력을 최적화하기 위한 당업자에게 공지된 일과적인 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0389] ALK7-결합 단백질의 투여에 의해 특정 질환 또는 장애의 증상을 개선하는 것은 ALK7-결합의 투여에 기인하거나 또는 이것과 연관될 수 있는 임의의 축소 (영구적인 또는 일시적인, 지속적인 또는 일시적인 지에 상관없이)를

지칭한다.

[0390] 본 발명은 또한, 예로서 비만, 당뇨병, 대사 질환, 이상지질혈증; 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 염증, 또는 심혈관, 폐, 지방간 질환, 신경학적 질환, 간 질환, 또는 신장병 및/또는 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 개선하기 위한 약제의 제조에서 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체의 용도를 제공한다.

[0391] 복합 요법

[0392] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 또는 이들의 변이체 또는 유도체)은 하나 또는 그 이상의 다른 요법과 조합으로 투여된다. 이런 요법은 추가 치료적 작용제뿐만 아니라 다른 의학적 개입을 포함한다. 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질과 조합으로 투여될 수 있는 예시적인 치료적 작용제는 항-SDI-섬유증제, 코르티코스테로이드, 항염증제, 엔지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 이뇨제, 항당뇨병제, 면역 억제제, 화학요법 작용제, 대사길항물질 및/또는 면역조절제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다양한 구체예에서, ALK7-결합 단백질은 외과 절제술/제거 수술 이전, 동안 및/또는 이후에 개체에게 투여된다.

[0393] 일부 구체예에서, ALK7-결합 단백질 (가령, 항-ALK7 항체, 예를 들면, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 또는 이들의 변이체 또는 유도체)은 (a) 비구아니드 (가령, 부포르민, 메트포르민, 펜포르민), (b) 인슐린, (c) 소마토스타틴, (d) 알파-글루코시다아제 저해제 (가령, 보글리보스, 미글리톨, 아카보스), (e) DPP-IV 저해제, 예를 들면, 시타글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 삭사글립틴 (가령, U.S. 특허 번호 6,699,871B1에서 개시된 바와 같이) (f) LXR 조절인자, (g) 인슐린 분비촉진제 (가령, 아세토헥사미드, 카르부타미드, 클로르프로파미드, 글리보르누리드, 글리클라지드, 글리머피리드, 글리피지드, 글리퀴딘, 글리속세피드, 글리부리드, 글리헥사미드, 글리피나미드, 펜부타미드, 톨라자미드, 톨부타미드, 톨시클라미드, 나테글리니드 및/또는 레파글리니드), (k) CB1 저해제, 예를 들면, 리모나반트, 타라나반트, 그리고 국제 출원 공개 번호 WO03/077847A2와 WO05/000809 A1에서 개시된 화합물, 또는 (i) 시부트라민, 토피라메이트, 올리스타트, 큐넥사, 메바스타틴, 심바스타틴, 에제티미브, 아토르바스타틴, 날트렉손, 부프로피온, 펜테르민, 히드로클로로티아지드, 또는 로사르탄 중에서 하나 또는 그 이상과 조합으로 투여된다.

[0394] 진단

[0395] 본 발명은 또한, ALK7-매개된 질환과 장애 (가령, 비만 (가령, 복부 또는 내장 비만); 과체중; 인슐린 저항성; 대사 증후군 및/또는 다른 대사 질환 또는 장애; 지질 장애, 예를 들면, 낮은 HDL 수준, 높은 LDL 수준, 고지질혈증, 고중성지질혈증 또는 이상지질혈증; 지질단백질 이상; 감소된 트리글리세리드; 염증 (가령, 간 염증 및/또는 지방 조직의 염증), 지방간 질환; 비알코올성 지방간 질환; 과혈당증; 내당성 장애 (IGT); 고인슐린혈증; 높은 콜레스테롤 (가령, 높은 LDL 수준 및/또는 고콜레스테롤혈증); 심혈관 질환, 예를 들면, 관상동맥성 심장 질환을 비롯한 심장병, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 죽상경화증; 동맥경화증 및/또는 고혈압; X 증후군; 혈관 재협착; 신경병증; 망막병증; 신경변성 질환; 내피 기능장애, 호흡기 기능장애, 신장병 (가령, 신병증); 체장염; 다낭성 난소 증후군; 상승된 요산 수준; 혈색소증 (철분 과부하); 흑색극세포증 (피부 상에서 어두운 패치); 및/또는 암 (가령, 골수종 (가령, 다발성 골수종, 형질세포종, 국한 골수종 또는 골수외 골수종), 또는 난소, 유방, 결장, 자궁내막, 간, 신장, 췌장, 위, 자궁 또는 결장 암); 및/또는 상기 질환 또는 장애 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 너무 많은 체지방과 연관된 다른 장애/질환)의 진단 동안 유용한 진단 방법을 제공하는데, 이것은 개체로부터 ALK7 단백질 조직 또는 체액의 발현 수준을 측정하고 측정된 발현 수준을 정상적인 조직 또는 체액에서 표준 ALK7 발현 수준과 비교하는 것을 수반하고, 여기서 표준과 비교하여 ALK7 발현 수준에서 증가는 장애가 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 본원에서 제시된 바와 같은 전장 항-ALK7 항체 및 ALK7-결합 항체 단편에 의해 치료가능하다는 것을 지시한다.

[0396] 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질, 예를 들면, 항-ALK7 항체 (가령, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체)는 당업자에게 공지된 고전적인 면역조직학적 방법을 이용하여 생물학적 표본에서 ALK7 수준을 검정하는데 이용될 수 있다 (가령, Jalkanen, *et al.*, *J. Cell. Biol.* 101:976-985 (1985); Jalkanen *et al.*, *J. Cell Biol.* 105:3087-3096 (1987)을 참조한다). ALK7 단백질 발현을 검출하는데 유용한 다른 항체-기초된 방법은 면역검정, 예를 들면, 효소 연결된 면역 흡착 검정 (ELISA), 면역침전, 또는 웨스턴 블롯팅을 포함한다.

[0397] "ALK7 단백질의 발현 수준을 검정하는"은 첫 번째 생물학적 표본에서 ALK7 단백질의 수준을 직접적으로 (가령, 절대적 단백질 수준을 결정하거나 또는 추정함으로써) 또는 상대적으로 (가령, 두 번째 생물학적 표본에서 질환

연관된 폴리펩티드 수준과 비교함으로써) 정성적으로 또는 정량적으로 계측하거나 또는 추정하는 것으로 의도된다. 첫 번째 생물학적 표본에서 ALK7 단백질 발현 수준은 계측되거나 또는 추정되고 표준 ALK7 단백질 수준과 비교될 수 있는데, 상기 표준은 장애를 앓지 않는 개체로부터 획득된 두 번째 생물학적 표본으로부터 취해지거나 또는 장애를 앓지 않는 개체의 개체군으로부터 수준을 평균화함으로써 결정된다. 당해 분야에서 인지되는 바와 같이, 일단 "표준" ALK7 단백질 수준이 알려지면, 이것은 비교를 위한 기준으로서 반복적으로 이용될 수 있다.

[0398] "생물학적 표본"은 개체, 세포주, 조직 배양액, 또는 ALK7을 잠재적으로 발현하는 세포의 다른 공급원으로부터 획득된 임의의 생물학적 표본인 것으로 의도된다. 포유동물로부터 조직 생검 및 체액을 획득하기 위한 방법은 당해 분야에서 공지된다.

[0399] **ALK7-결합 단백질을 포함하는 키트**

[0400] 본 발명은 적합한 포장에서 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들면, 전장 ALK7-항체 및 ALK7-결합 항체 단편, 그리고 이들의 변이체와 유도체), 그리고 본원에서 설명된 방법을 수행하는데 이용될 수 있는 서면 자료를 포함하는 키트를 더욱 제공한다. 서면 자료는 다음의 정보 중에서 한 가지를 포함할 수 있다: 사용설명서, 임상 연구의 논의, 부작용의 목록, 과학 문헌 참고문헌, 포장 삽입물 물질, 임상 시험 결과 및/또는 이들의 요약 등. 서면 자료는 조성물의 활성 및/또는 이점을 지시하거나 또는 확립하고 및/또는 투약, 관리, 부작용, 약물 상호작용, 또는 건강 관리 제공자에게 유용한 다른 정보를 설명할 수 있다. 이런 정보는 다양한 연구, 예를 들면, 생체내 모형을 수반하는 실험 동물을 이용한 연구 및/또는 인간 임상 시험에 근거된 연구의 결과에 근거될 수 있다. 키트는 다른 요법 (가령, 다른 작용제) 및/또는 서면 자료, 예를 들면, 다른 요법 (가령, 다른 작용제)에 관한 정보를 제공하는데 역할을 하는 앞서 설명된 것을 더욱 내포할 수 있다.

[0401] 일정한 구체예에서, 키트는 하나 또는 그 이상의 용기에서 최소한 하나의 정제된 ALK7-결합 단백질을 포함한다. 일부 구체예에서, 키트는 모든 대조, 검정을 수행하기 위한 지시 사항 및/또는 결과의 분석과 표현을 위한 임의의 필요한 소프트웨어를 비롯하여, 검출 검정을 수행하는데 필요한 및/또는 충분한 모든 성분을 내포한다.

[0402] **면역검정**

[0403] ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 항체 및 ALK7에 특이적으로 결합하는 항체의 ACTRIIA/B-결합 단편, 그리고 이들의 변이체 또는 유도체)은 당해 분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 면역특이적 결합에 대해 검정될 수 있다. 이용될 수 있는 면역검정은 웨스턴 블롯, 방사면역검정 (REA), ELISA (효소 연결된 면역흡착 검정), "샌드위치" 면역검정, 면역침전 검정, 침전소 반응, 겔 확산 침전 반응, 면역확산 검정, 응집 검정, 보체-고정 검정, 면역방사 검정, 형광 면역검정, 또는 단백질 A 면역검정과 같은 기술을 이용한 경쟁적 및 비경쟁적 검정 시스템을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이런 검정은 일과적이고 당해 분야에서 공지된다 (가령, Ausubel *et al.*, eds, (1994) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, Inc., NY) Vol. 1을 참조하는데, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).

[0404] 본원에서 제공된 ALK7-결합 단백질 (가령, ALK7에 특이적으로 결합하는 항체 및 ALK7에 특이적으로 결합하는 항체의 ActRII 수용체 (가령, ActRIIA 또는 ActRIIB)-결합 단편, 그리고 이들의 변이체 또는 유도체)은 ALK7 또는 이의 보존된 변이체 또는 펩티드 단편의 원지 검출을 위해, 면역형광, 면역전자 현미경검사 또는 비-면역학적 검정에서처럼 조직학적으로 이용될 수 있다. 원지 검출은 당해 분야에서 공지된 방법에 따라서 달성될 수 있다. 당업자는 일과적인 실험을 이용함으로써, 각 결정을 위한 작업 조건 및 최적 검정 조건을 결정할 수 있을 것이다. ALK7-결합 단백질의 결합 특징의 결정에 적합한 방법은 본원에서 설명되거나 또는 만약 그렇지 않으면, 당해 분야에서 공지된다. 이런 활동적 분석을 위해 설계된 설비 및 소프트웨어는 상업적으로 가용하다 (가령, BIAcore®, BIAevaluation® 소프트웨어, GE Healthcare; KINEXA® Software, Sapidyn Instruments).

[0405] 달리 지시되지 않으면, 본 발명의 실시는 당해 분야의 지식 범위 안에 있는, 세포생물학, 세포 배양, 분자생물학, 유전자도입 생물학, 미생물학, 재조합 DNA 및 면역학의 전통적인 기술을 이용한다.

[0406] 다음 실시예는 제한이 아닌 예시의 방식에 의하여 제공된다.

[0407] 실시예

[0408] * * *

[0409] 특정한 구체예의 전술한 설명은 타인이 당해 분야의 기술 내에 지식을 적용함으로써, 과도한 실험 없이, 본 발명의 일반적인 개념으로부터 벗어나지 않으면서, 이런 특정한 구체예를 다양한 적용을 위해 쉽게 변형하고 및/

또는 적합하게 할 수 있을 만큼 완전히 본 발명의 전반적인 성격을 드러낼 것이다. 이런 이유로, 이런 적합과 변형은 본원에서 제공된 교시와 보도에 기초하여, 개시된 구체예의 등가물의 의미와 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본원에서 관용구 또는 용어는 제한이 아닌 설명을 목적으로 하고, 따라서 본 명세서의 용어 또는 어법은 이들 교시와 보도에 비추어 당업자에 의해 해석되어야 하는 것으로 이해된다.

[0410] 본 발명의 폭과 범위는 상기-설명된 예시적인 구체예 중에서 한 가지에 의해 제한되지 않아야 하고, 단지 아래 청구항 및 이들의 등가물에 따라서 규정되어야 한다.

[0411] 본 출원에서 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및/또는 다른 문서는 마치 각 개별 공개, 특허, 특허 출원 및/또는 다른 문서가 모든 점에서 참조로서 편입되는 것으로 개별적으로 지시되는 것과 동일한 정도로 모든 점에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0412] 실시예 1. ALK7-결합 항체의 선별, 특장화 및 생산

[0413] 다중-라운드 선별 절차가 아래에 상술되는, 높은 친화성으로 ALK7에 결합하는 인간 IgG 항체를 선별하는데 이용되었다.

[0414] 재료와 방법

[0415] 인간 ALK7-Fc 포함 단백질은 Pierce로부터 EZ-Link 술포-NHS-비오틴화 키트를 이용하여 비오틴화되었다. 염소 항인간 F(ab')₂ 카파-FITC (LC-FITC), 엑스트라비딘-PE (EA-PE) 및 스트렙타비딘-633 (SA-633)은 각각, Southern Biotech, Sigma 및 Molecular Probes로부터 획득되었다. 스트렙타비딘 마이크로비드 및 MACS LC 분리 칼럼은 Miltenyi Biotec로부터 구입되었다.

[0416] 실험은 25°C 및 37°C에서 Biacore T100/T200 바이오센서 (Biacore/GE Healthcare)를 이용하여 수행되었다. ALK7 항체는 맞춤형 제작된 FAB 칩에서 포획되었다. ALK7-Fc 포함 단백질의 농도 계열이 50 µl/ml의 유속에서 흐름 셀 위에 주입되었다. 동력학 속도 상수를 획득하기 위해, 교정된 데이터가 BiaEvaluation 소프트웨어 (GE Healthcare)를 이용하여 1:1 상호작용 모형에 적합되었다. 평형 결합 상수 KD는 결합 속도 상수 kd/ka의 비율에 의해 결정되었다.

[0417] 각각 ~10⁹ 다양성의 8가지 미경험 인간 합성 효모 라이브러리가 기존 문헌에서 설명된 바와 같이 증식되었다 (가령, WO09/036379; WO10/105256; WO12/009568을 참조한다). 첫 2 라운드의 선별의 경우에, Miltenyi MACs 시스템을 활용한 자성 비드 분류 기술이 기존 문헌에서 설명된 바와 같이 수행되었다 (가령, Siegel *et al.*, *J. Immunol. Meth.* 286(1-2):141-153 (2004)을 참조한다). 간단히 말하면, 효모 세포 (~10¹⁰ 세포/라이브러리)는 실온에서 15 분 동안 FACS 세척 완충액 (인산염 완충된 식염수 (PBS)/0.1% 소 혈청 알부민 (BSA))에서 3 ml의 10 nM 비오틴화된 ALK7-Fc 포함 단백질과 함께 배양되었다. 50 ml 얼음같이 차가운 세척 완충액으로 1회 세척한 후, 세포 펠렛은 40 mL 세척 완충액에서 재현탁되고, 그리고 스트렙타비딘 마이크로비드 (500 µl)가 효모에 첨가되고 4°C에서 15 분 동안 배양되었다. 그 다음, 효모는 펠렛화되고, 5 mL 세척 완충액에서 재현탁되고, 그리고 Miltenyi LS 칼럼 위에 부하되었다. 5 mL가 부하된 후, 칼럼은 3 ml FACS 세척 완충액으로 3 회 세척되었다. 칼럼은 이후, 자기장으로부터 제거되었고, 그리고 효모가 5 mL의 성장 배지로 용리되고, 그리고 이후 하룻밤 동안 성장되었다. 다음 라운드의 분류가 유세포분석법을 이용하여 수행되었다. 거의 1x10⁸ 효모가 펠렛화되고, 세척 완충액으로 3회 세척되고, 그리고 실온에서 평형 조건 하에 감소하는 농도의 비오틴화된 ALK7-Fc 포함 단백질 (100 내지 1 nM)과 함께 배양되었다. 효모는 이후, 2회 세척되고, 그리고 4°C에서 15 분 동안 LC-FITC (1:100 희석됨) 및 SA-633 (1:500 희석됨) 또는 EA-PE (1:50 희석됨) 이차 시약으로 염색되었다. 얼음같이 차가운 세척 완충액으로 2회 세척한 후, 세포 펠렛은 0.4 mL 세척 완충액에서 재현탁되고 여과기-캡핑된 분류 튜브로 이전되었다. 분류는 FACS ARIA 분류기 (BD Biosciences)를 이용하여 수행되었고, 그리고 배경 대조에 비하여 특정한 결합제를 선별하기 위해 분류 게이트가 설정되었다. CHO 세포로부터 가용성 막 단백질을 활용하여 비특이적 시약 결합제의 숫자를 감소시키기 위해 (가령, WO14/179363 및 Xu *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.* 26(10):663-670 (2013)을 참조한다), 그리고 ALK7-Fc 포함 단백질을 이용하여 ALK7에 향상된 친화성을 갖는 결합제를 확인하기 위해 차후 라운드의 선별이 이용되었다. 최종 라운드의 분류 후, 효모가 도말되었고, 그리고 특징화를 위한 및 친화성 성숙에 대한 클론의 지명을 위한 개별 집락이 선발되었다.

[0418] 항체 생산 및 정제

[0419] 추가 특성화를 위한 충분한 양의 선별된 항체를 생산하기 위해, 효모 클론은 포화까지 성장되고, 그리고 이후,

진탕하면서 30℃에서 48 시간 동안 유도되었다. 유도 후, 효모 세포는 펠렛화되었고, 그리고 정제를 위해 상층액이 수확되었다. IgG는 단백질 A 칼럼을 이용하여 정제되고 아세트산, pH 2.0으로 용리되었다. Fab 단편은 파파인 소화에 의해 산출되고 KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences) 위에서 정제되었다.

[0420] *ForteBio K_D 측정*

[0421] 선별된 항체의 ForteBio 친화성 측정은 전반적으로 기존 문헌에서 설명된 바와 같이 수행되었다 (가령, Estep *et al.*, *Mabs*, 5(2):270-278 (2013)을 참조한다). 간단히 말하면, ForteBio 친화성 측정은 IgG를 AHQ 센서 위에 온라인 부하함으로써 수행되었다. 센서는 30 분 동안 검정 완충액에서 오프라인 평형화되고, 그리고 이후, 기준선 확립을 위해 60 초 동안 온라인 모니터링되었다. 부하된 IgG를 포함하는 센서는 5 분 동안 100 nM 항원에 노출되었고, 그 후에 이들은 오프 레이트 측정을 위해 5 분 동안 검정 완충액으로 이전되었다. 동역학은 1:1 결합 모형을 이용하여 분석되었다.

[0422] *Octet Red384 에피토프 비닝/리간드 차단*

[0423] 선별된 항체의 에피토프 비닝/리간드 차단은 표준 샌드위치 형식 교차 차단 검정을 이용하여 수행되었다. 대조 항-표적 IgG가 AHQ 센서 위에 부하되었고, 그리고 상기 센서 상에서 비점유된 Fc-결합 부위는 무관한 인간 IgG1 항체로 차단되었다. 이들 센서는 이후, 100 nM 표적 항원, 그 이후에 두 번째 항-표적 항체 또는 리간드에 노출되었다. 데이터는 ForteBio의 데이터 분석 소프트웨어 7.0을 이용하여 처리되었다. 항원 연관 후 두 번째 항체 또는 리간드에 의한 추가 결합은 비점유된 에피토프 (비-경쟁자)를 지시하고, 반면 결합 없음은 에피토프 차단 (경쟁자 또는 리간드 차단)을 지시한다.

[0424] *크기 배제 크로마토그래피*

[0425] TSKgel SuperSW mAb HTP 칼럼 (22855)이 6 분/실행의 주기 시간에서 0.4 mL/분에서 효모-생산된 mAbs의 빠른 SEC 분석에 이용되었다. 200 mM 인산나트륨 및 250 mM 염화나트륨이 이동상으로서 이용되었다.

[0426] *역동적 스캐닝 형광측정법*

[0427] 10 μ L의 20x 시프로 오렌지가 20 μ L의 0.2-1mg/mL mAb 또는 Fab 용액에 첨가되었다. RT-PCR 기기 (BioRad CFX96 RT PCR)가 0.5℃ 증분 및 각 온도에서 2 분 평형화로, 40℃에서 95℃로 표본 평판 온도에 사면을 만드는 데 이용되었다. 미가공 데이터에 대한 일차 도함수의 음성이 T_m을 도출하는데 이용되었다.

[0428] **실시예 2. ALK7-결합 항체의 특징화**

[0429] 앞선 실시예에 따라서 산출된 예시적인 ALK7-결합 단백질은 서열, SPR 및 세포-기초된 지질분해 저해 검정 분석에 의해 더욱 특징되었다.

[0430] 실시예 1에서 설명된 방법에 따라서 산출된 예시적인 ALK7-결합 항체의 서열은 표 1A에서 제시된다 (예시적인 CDR 서열은 강조된다).

표 1A: 예시적인 ALK7-결합 단백질

G04	
VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFS (서열 번호:6)
VH CDR1	SYAIS (서열 번호:1)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호:7)
VH CDR2	GIPIFGTASYAQKFQG (서열 번호:2)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호:8)
VH CDR3	TPYYDSSGYLDV (서열 번호:3)
VH FR4	WGQGTMTVTYSS (서열 번호:9)
VH ABRs	ABR1: GTFSSY AIS (서열 번호:73) ABR2: GIPIFGTASYAQKFQG (서열 번호:74)
	ABR3: ARTPYDSSGYLDV (서열 번호:75)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCAC AGAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTCCTTACTACG ACAGCAGCGGATACCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호:5)
VH 단백질	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTASYAQKE QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPYDSSGYLDVWGQGTMTVTYSS (서열 번호:4)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (서열 번호:15)
VL CDR1	QASQDISNYLN (서열 번호:10)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호:16)
VL CDR2	DASNLAT (서열 번호:11)
VL FR3	GVPSRFGSGSGTDFFTISSLPEDIATYYC (서열 번호:17)
VL CDR3	QOSLDLPPT (서열 번호:12)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:18)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATGGGTATCAGCAGAAACAGGG AAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTGAGCAGTCCCTCGACCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (서열 번호:14)
VL 단백질	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFGSG SGTDFFTISSLPEDIATYYCQOSLDLPPTFGGGTKVEIK (서열 번호:13)
C02	
VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIS (서열 번호:24)
VH CDR1	SSSYWYG (서열 번호:19)
VH FR2	WIRQPPGKGLEWIG (서열 번호:25)
VH CDR2	NIYYSGSTYYNPSLKS (서열 번호:20)
VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR (서열 번호:26)
VH CDR3	DGRYQSATADYYGMDV (서열 번호:21)
VH FR4	WGQGTMTVTYSS (서열 번호:27)
VH ABRs	ABR1:GISSSSYWYG (서열 번호:76) ABR2: NIYYSGSTYYNPSLKS (서열 번호:77)

[0431]

	ABR3: ARDGRYQSATADYYYGMDV (서열 번호:78)
VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAG CCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACA ACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGAT ACCAAAGCGCCACAGCCGATTACTATTACGGTATGGATGTCTGGGGCCAGGGAACAACGTGT CACCGTCTCCTCA (서열 번호:23)
VH 단백질	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKLEWIGNIYYSGSTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGRYQSATADYYYGMDVWGQGTITVTVSS (서열 번호:22)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호:33)
VL CDR1	RASQSVSSSYLA (서열 번호:28)
VL FR2	WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호:34)
VL CDR2	GASSRAT (서열 번호:29)
VL FR3	GIPDRFSGSGSTDFLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호:35)
VL CDR3	QQVFSYPFT (서열 번호:30)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:36)
VL DNA	GAAATTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGAGTGATTACTGTCAGCAGGTCTTCAGTTACCCTTTCACTTTGGCGGAGGGACCAA GGTTGAGATCAAA (서열 번호:32)
VL 단백질	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQVFSYPFTFGGGTKVEIK (서열 번호:31)

D04

VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호:42)
VH CDR1	SYAMS (서열 번호:37)
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호:43)
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (서열 번호:38)
VH FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호:44)
VH CDR3	RYRGVSFDI (서열 번호:39)
VH FR4	WGRGTMVTVSS (서열 번호:45)
VH ABRs	ABR1: FTFSSYAMS (서열 번호:79) ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (서열 번호:80)
	ABR3 :ARRYRGVSFDI (서열 번호: 81)
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGAGATACAGAGGA GTGTCATTCGACATATGGGGTCTGGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호:41)
VH 단백질	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRYRGVSFDIWGRGTMVTVSS (서열 번호:40)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호:51)
VL CDR1	RASQSVSSSYLA (서열 번호:46)
VL FR2	WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호:52)

[0432]

VL CDR2	GASSRAT (서열 번호:47)
VL FR3	GIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호:53)
VL CDR3	QQDSIDIT (서열 번호:48)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:54)
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGGACTCCATCGACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (서열 번호:50)
VL 단백질	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSIDITFGGGTKVEIK (서열 번호:49)

H03

VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호:60)
VH CDR1	SYAMS (서열 번호:55)
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호:61)
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (서열 번호:56)
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (서열 번호:62)
VH CDR3	PYQARAFDI (서열 번호:57)
VH FR4	WGQGTMTVTVSS (서열 번호:63)
VH ABRs	ABR1: FTFSSYAMS (서열 번호:82) ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (서열 번호:83)
	ABR3: ARPYQARAFDI (서열 번호:84)
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACCTTACCAAGCCA GAGCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호:59)
VH 단백질	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYQARAFDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:58)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호:51)
VL CDR1	RASQSVSSSFLA (서열 번호:64)
VL FR2	WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호:52)
VL CDR2	GASSRAT (서열 번호:65)
VL FR3	GIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호:53)
VL CDR3	QYVVAPIT (서열 번호:66)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:54)
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGTACGTCGTCGCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (서열 번호:68)
VL 단백질	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYVVAPITFGGGTKVEIK (서열 번호:67)

[0433]

표 1B: 추가 예시적인 ALK7-결합 단백질

J01		
VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호:42)	
VH CDR1	SYAMS (서열 번호:37)	
VH FR2	WVRQAPKGLEWVS (서열 번호:43)	
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (서열 번호:56)	
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (서열 번호:93)	
VH CDR3	PSYQPIY (서열 번호:90)	
VH FR4	WGQGLTVTVSS (서열 번호:94)	
VH ABRs	ABR1: FTFSSYAMS (서열 번호:153)	ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (서열 번호:154)
	ABR3: AKPSYQPIY (서열 번호:155)	
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCCTTCTTACCAA CCAATATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호:151)	
VH 단백질	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPKGLEWVS <u>AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSYQPIYWGQGLTVTVSS</u> (서열 번호:152)	
VL FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC (서열 번호:100)	
VL CDR1	RASQGISSWLA (서열 번호:95)	
VL FR2	WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호:16)	
VL CDR2	AASSLQS (서열 번호:96)	
VL FR3	GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호:101)	
VL CDR3	QQAASYPLT (서열 번호:97)	
VL FR4	FGGGTKVEI (서열 번호:18)	
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACTTATTACTGTGACAGGCAGCCAGTTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (서열 번호:99)	
VL 단백질	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC <u>RASQGISSWLA</u> WYQKPGKAPKLLIY <u>AASSLQSGVPSRFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYYCQAASYPLT</u> FGGGTKVEIK (서열 번호:98)	
K01		
VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (서열 번호:6)	
VH CDR1	NYAIS (서열 번호:156)	
VH FR2	WVRQAPQGLEWMG (서열 번호:7)	
VH CDR2	GIPIFGTANYAQKFQG (서열 번호:157)	
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (서열 번호:8)	
VH CDR3	DPREYIHVFDI (서열 번호:104)	
VH FR4	WGQGTMTVTVSS (서열 번호:9)	
VH ABRs	ABR1: GTFSNYAIS (서열 번호:160)	ABR2: GIPIFGTANYAQKFQG (서열 번호:161)
	ABR3: ARDPREYIHVFDI (서열 번호:162)	
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTC	

[0434]

	GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAAGAGAA TATATCCACGTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCAACCGTCTCCTCA (서열 번호:158)
VH 단백질	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS <u>SYAIS</u> WVRQAPGQGLEWMG <u>SIPIFGTANYAQKF</u> <u>QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCAR</u> <u>DPREYIHVFDI</u> WGQGMVTVSS (서열 번호:159)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (서열 번호:15)
VL CDR1	RASQSISSYLN (서열 번호:107)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호:16)
VL CDR2	GASSLQS (서열 번호:108)
VL FR3	GPVSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호:112)
VL CDR3	QQAYSEFPWT (서열 번호:109)
VL FR4	FGGGIKVEIK (서열 번호:113)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTGCAAGCATAACAGTTTCCCTTGGACTTTGGCGGA GGGATCAAGGTTGAGATCAAA (서열 번호:111)
VH 단백질	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC <u>RASQSISSYLN</u> WYQQKPGKAPKLLIY <u>GASSLOS</u> GPVSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQAYSEFPWT</u> FGGGIKVEIK (서열 번호:110)

L01

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (서열 번호:6)
VH CDR1	SYAIS (서열 번호:1)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호:7)
VH CDR2	SIPIFGTANYAQKFQG (서열 번호:163)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCAR (서열 번호:8)
VH CDR3	DPVGARYEVFDY (서열 번호:164)
VH FR4	WGQGLTVTVSS (서열 번호:94)
VH ABRs	ABR1: GTFSSYAIS (서열 번호:172) ABR2: SIPIFGTANYAQKFQG (서열 번호:173)
	ABR3: ARDPVGARYEVFDY (서열 번호:174)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGCATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCAC AGAAATTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCTGTGCGGA GCAAGATACGAGGTTTTTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA (서열 번호:165)
VH 단백질	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS <u>SYAIS</u> WVRQAPGQGLEWMG <u>SIPIFGTANYAQKF</u> <u>QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCAR</u> <u>DPVGARYEVFDY</u> WGQGLTVTVSS (서열 번호:166)
VL FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (서열 번호:150)
VL CDR1	RASQSVSSNLA (서열 번호:167)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLIY (서열 번호:34)
VL CDR2	SASTRAT (서열 번호:168)

VL FR3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYYC (서열 번호:151)
VL CDR3	QQANFTPLT (서열 번호:169)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:54)
VL DNA	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCT CTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATT TTGCAGTTTATTACTGTGTCAGGACCAATACCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (서열 번호:170)
VH 단백질	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC <u>RASQSVSSNLA</u> WYQQKPGQAPRLIY <u>SASTRAT</u> GIPARFSGSG SGTEFTLTISLQSEDAVYYC <u>QQANFTPLT</u> FGGGTKVEIK (서열 번호:171)

[0437] SPR (BIAcore™-기초된 분석) 및 세포-기초된 지질분해 저해 검정이 표 1A, 표 1B, 또는 표 3에서 설명된 ALK7-결합 단백질의 예시적인 세트를 더욱 충분히 특징짓는데 이용되었다.

[0438] 표면 플라즈몬 공명 분석 -

[0439] 실험은 25 및 37℃에서 Biacore T100/T200 바이오센서 (Biacore/GE Healthcare)를 이용하여 수행되었다. ALK7 항체는 맞춤 제작된 FAB 칩에서 포획되었다. ALK7-Fc 포함 단백질의 농도 계열이 50 μl/ml의 유속에서 흐름 셀

위에 주입되었다. 동력학 속도 상수를 획득하기 위해, 교정된 데이터가 BiaEvaluation 소프트웨어 (GE Healthcare)를 이용하여 1:1 상호작용 모형에 적합되었다. 평형 결합 상수 KD는 결합 속도 상수 kd/ka의 비율에 의해 결정되었다.

[0440] 지질분해 저해 검정

[0441] 지질분해는 세포 내에서 트리글리세리드의 글리세롤 및 유리 지방산으로의 가수분해이다. 글리세롤 및 유리 지방산은 이후, 혈류 또는 배양 배지 내로 방출된다. 지질분해가 본질적으로 모든 세포에서 일어나긴 하지만, 이것은 백색 및 갈색 지방세포에서 가장 풍부하다. 3T3-L1 세포 (ATCC에 의해 공급됨; ATCC® CL-173™)는 합류에 도달할 때까지, 10% 소 혈청 (Life Technologies; 16170-060)을 내포하는 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 (ATCC; ATCC® 30-2002™)에서 성장되었다. 분화를 유도하기 위해, 2 일자에 합류후 배지가 2 주 동안, 10% 소 태아 혈청 (Life Technologies; 10082147), 텍사메타손 (Sigma, D8893), IBMX (Sigma, I7018) 및 인슐린 (Sigma, I0516)을 내포하는 신선한 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 (ATCC; ATCC® 30-2002™)에 의해 대체되었다. 현미경검사에 의해 결정될 때, 세포 상에서 지질 비말의 축적이 성숙 지방세포로의 완전한 분화를 입증하는데 이용되었다. 지방세포는 하룻밤 동안 운반액 (PBS)로 처리되거나, 액티빈 B (50 ng/ml)로 처리되거나, 또는 액티빈 B (50 ng/ml) 및 ALK7 항체 (5 µg/ml)로 동시처리되었다. 세포는 PBS로 2회 세척되고 지질분해 검정 완충액 (Abcam에 의해 공급됨; ab185433)과 함께 배양되었다. 지질분해 검정 완충액은 3 시간 후 수집되었고, 그리고 글리세롤 수준이 제조업체의 사용설명서 (Abcam; ab185433)에 따라서 측정되었다.

[0442] 예시적인 ALK-7 결합 단백질에 대한 SPR의 결과는 표 2A와 2B에서 제시되고, 그리고 세포-기초된 지질분해 저해 검정의 결과는 표 2A에서 제시된다.

[0443] 예시적인 ALK-7 결합 단백질에 대한 SPR 및 세포-기초된 지질분해 저해 검정의 결과는 표 3에서 제시된다.

표 2A: 예시적인 ALK7-결합 단백질의 결합 특성화 및 활성

	인간 ALK7-Fc 포함 단백질에 결합			쥐 Alk7-Fc 포함 단백질에 결합			지질분해 활성에서 증가 (%)
	k_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{off} (s ⁻¹)	K _D (nM)	k_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{off} (s ⁻¹)	K _D (nM)	
C02	2.31 x 10 ⁴	1.42 x 10 ⁻³	61.2	N/A			55.8%
D04	7.40 x 10 ⁴	3.78 x 10 ⁻³	51.1	6.13 x 10 ³	1.38 x 10 ⁻³	225	109.2%
G04	8.96 x 10 ⁴	2.22 x 10 ⁻²	247	N/A			45.8%
H03	1.79 x 10 ⁵	4.32 x 10 ⁻³	24.1	1.07 x 10 ⁴	1.54 x 10 ⁻³	144	91.8%

표 2B: 예시적인 ALK7-결합 단백질의 결합 특성화

	인간 ALK7-Fc 포함 단백질에 결합			쥐 Alk7-Fc 포함 단백질에 결합		
	k_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{off} (s ⁻¹)	K _D (nM)	k_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{off} (s ⁻¹)	K _D (nM)
J01	N/A			1.62 x 10 ⁴	4.78 x 10 ⁻²	29.5
K01	4.56 x 10 ⁴	9.16 x 10 ⁻³	200.8	1.71 x 10 ⁴	1.39 x 10 ⁻⁴	8.14
L01	2.43 x 10 ⁴	3.67x 10 ⁻⁴	15.1	1.18 x 10 ⁴	2.71 x 10 ⁻⁴	22.9

[0444] ALK7 신호전달은 지질분해를 억제하고, 그리고 결과적으로, 지방세포 및 지방 조직에서 지방 축적을 야기하는 것으로 생각된다. 지질분해의 ALK7-매개된 저해를 간접하는 항체 H03, D04, C02 및 G04의 능력이 세포-기초된 지질분해 저해 검정에서 사정되었다. 항체 H03, D04, C02 및 G04는 지질분해 활성을 각각 91.8%, 109.2%, 55.8% 및 45.8% 증가시켰다. 따라서, 이들 데이터는 ALK7 항체가 지질분해의 ALK7-매개된 억제를 길항작용하고, 그리고 따라서, 지방세포에서 지방산 파괴를 증가시키는데 이용될 수 있다는 것을 지시한다. 종합하면, 이들 데이터는 ALK7 항체가 예로서, 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성; 대사 증후군 지방간 질환, 그리고 다른 대사 질환 또는 장애를 비롯하여, 세포에서, 특히 지방세포 (지방 세포)에서 낮은 지질분해 활성 및/또는 과도한 지방산 축적과 연관된 다양한 장애 또는 이상을 치료하는데 이용될 수 있다는 것을 지시한다.

[0445] 인간 ALK7의 세포외 도메인 (서열 번호: 85) 및 쥐 ALK7의 세포외 도메인 (서열 번호: 86)은 97% 서열 동일성을 공유한다. 인간 ALK7 및 쥐 ALK7에 항체 H03, G04, C02 및 D04의 결합은 SPR을 이용하여 결정되었다. 항체 H03, D04, K01 및 L01은 인간 ALK7 및 쥐 ALK7 둘 모두에 결합한다. F03 및 C02는 단지 인간 ALK7에만 결합하

었다. J01은 단지 쥐 ALK7에만 결합하였다.

[0448] 실시예 3. ALK7 항체의 결합 최적화

[0449] 미경험 클론의 결합 최적화는 3가지 성숙 전략을 활용하여 실행되었다: 경쇄 다각화; CDRH 및/CDRH2의 다각화; 그리고 순차적 VH 및 VL 돌연변이유발 수행.

[0450] 경쇄 다각화: 중쇄 플라스미드는 미경험 출력 (앞서 설명됨)으로부터 추출되고, 그리고 1×10^6 의 다양성을 갖는 경쇄 라이브러리 내로 형질전환되었다. 선별은 10 nM 또는 1 nM 비오틴화된 ALK7-Fc 항원 (개별 라운드의 경우)을 이용하여 1 라운드의 MACS 분류 및 2 라운드의 FACS 분류로 앞서 설명된 바와 같이 수행되었다.

[0451] CDRH1 및 CDRH2 선별: 경쇄 다각화 절차에서 선택되는 클론으로부터 CDRH3은 1×10^8 의 다양성의 CDRH1 및 CDRH2 변이체와 함께 미리 만들어진 라이브러리로 재조합되었고, 그리고 선별은 앞서 설명된 바와 같이, ALK7을 이용하여 수행되었다. 친화성 압력은 가장 높은 친화성 항체를 선별하기 위해, 비오틴화된 항원 항체 효모 복합체를 상이한 양의 시간 동안, 비오틴화되지 않은 항원과 함께 배양함으로써 적용되었다.

[0452] VHmut/VKmut 선별: CDRH1 및 CDRH2 선별 절차로부터 획득된 클론은 중쇄 및/또는 경쇄의 오류 가능성 PCR-기초된 돌연변이유발을 통한 추가 라운드의 친화성 성숙에 종속되었다. 선별은 모든 선별 라운드에 대해 FACS 분류를 이용하는 것이 추가된 점을 제외하고, 상기 실시예 2에서 전반적으로 설명된 바와 같이, ALK7을 항원으로서 이용하여 수행되었다. 최적 친화성을 더욱 압박하기 위해, 항원 농도가 감소되었고 차가운 항원 경쟁 횟수가 증가되었다.

[0453] 예시적인 최적화된 ALK7 항체의 서열은 표 3에서 제공된다.

표 3: 예시적인 친화성 성숙된 ALK7-결합 단백질

J02

VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (서열 번호:42)	
VH CDR1	VYAMS (서열 번호:88)	
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (서열 번호:43)	
VH CDR2	AISGSGDSTVYADSVKG (서열 번호:89)	
VH FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (서열 번호:93)	
VH CDR3	PSYQPIY (서열 번호:90)	
VH FR4	WGQGTTLTVSS (서열 번호:94)	
VH ABRs	ABR1: FTFSVYAMS (서열 번호:175)	ABR2: AISGSGDSTVYADSVKG (서열 번호:176)
	ABR3: AKPSYQPIY (서열 번호:177)	
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTTCGGTGTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGAAAGTGGTGATAGCACAGTGTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCCTTCTTACCAA CCAATATACTGGGGACAGGTACATTGGTCCCGTCTCCTCA (서열 번호:92)	
VH 단백질	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVYAMSWVRQAPGKGLEWVS <u>AISGSGDSTVYADS</u> <u>VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSYQPIY</u> WGQGTTLTVSS (서열 번호:91)	
VL FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (서열 번호:100)	
VL CDR1	RASQGISSWLA (서열 번호:95)	
VL FR2	WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호:16)	
VL CDR2	AASSLQS (서열 번호:96)	
VL FR3	GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호:101)	
VL CDR3	QQAASYPLT (서열 번호:97)	
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:18)	
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAAAGCCCTAGTTCCTCTCTGCAAGCGTGGGAGATAGGGTCACAA TCACATGTAGAGCTTCTCAGGGGATCTCTAGCTGGCTGGCTTGGTATCAGCAGAAAGCCCGGT AAGGCCCAAGACTCTTGATATACGCCGCTCTTCTCTTCAATCTGGGGTGCCATCCCGCTTC TCAGGGAGCGGTAGCGGGACCGATTTACCCCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGACTT TGCTACCTACTACTGCCAGCAAGCCGCTTCTATCCTCTGACTTTCGGTGGGGGTACTAAAGT GGAGATTA (서열 번호:99)	
VL 단백질	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC <u>RASQGISSWLA</u> WYQKPGKAPKLLIY <u>AASSLQS</u> GVPSRFSGS SGSDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQAASYPLT</u> FGGGTKVEIK (서열 번호:98)	

K02

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (서열 번호:6)	
VH CDR1	SSAIG (서열 번호:102)	
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호:7)	
VH CDR2	GIWPIFGTALYAQKFQG (서열 번호:103)	
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (서열 번호:8)	
VH CDR3	DPREYIHVFDI (서열 번호:104)	
VH FR4	WGQGTMTVTVSS (서열 번호:9)	
VH ABRs	ABR1: GTFSSAIG (서열 번호:178)	ABR2: GIWPIFGTALYAQKFQG (서열 번호:179)
	ABR3: ARDPREYIHVFDI (서열 번호:180)	
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCACTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCAGTGCTATCGGGTGGGTGCGACAGGCCCT	

[0454]

	GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCTGGCCTATCTTTGGTACAGCACTTTACGCACA GAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAAGAGAAT ATATCCACGTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호:106)
VH 단백질	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSSAIGWVRQAPGQGLEWMGGIWPFGTALYAOK EQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARDPREYIHVFDIWGQGTMTVTVSS (서열 번호:105)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (서열 번호:15)
VL CDR1	RASQSISSYLN (서열 번호:107)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호:16)
VL CDR2	GASSLQS (서열 번호:108)
VL FR3	GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호:112)
VL CDR3	QQAYSFPWT (서열 번호:109)
VL FR4	FGGGIKVEIK (서열 번호:113)
VL DNA	GATATTGATGACACAGTCACCTAGCAGTCTGAGCGCATCAGTGGGTGATCGAGTGACAA TCACTTGTAGAGCTTCCCAGTCTATTAGCTCATACCTGAAGTGGTATCAGCAAAAGCCTGGG AAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTATGGAGCATCTAGCCTGCAGTCCGGCGTGCCATCCCGCTT CAGCGGGAGCGGCTCCGGGACCGATTACCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACCTACTACTGCCAGCAGGCATACAGCTTCCCTGGACATTCCGAGGTGGCATAAAA GTTGAAATCAAA (서열 번호:111)
VH 단백질	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFGSG SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAYSFPWTFGGGIKVEIK (서열 번호:110)

G05

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFS (서열 번호:6)
VH CDR1	GQAIS (서열 번호:114)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (서열 번호:7)
VH CDR2	GIIPSGTARYAQKFQG (서열 번호:115)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAR (서열 번호:119)
VH CDR3	TPYYDSSGYLDV (서열 번호:116)
VH FR4	WGQGTMTVTS (서열 번호:120)
VH ABRs	ABR1: GTFSGQAIS (서열 번호:181) ABR2: GIIPSGTARYAQKFQG (서열 번호:182)
	ABR3: ARTPYDSSGYLDV (서열 번호:183)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCGGTGAGGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTTCGTTTGGTACAGCACGGTACGCAC AGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAGCTCTTACTACG ACAGCAGCGGATACCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호:118)
VH 단백질	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSGQAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTARYAOK EQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARTPYDSSGYLDVWGQGTMTVTS (서열 번호:117)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (서열 번호:15)
VL CDR1	QASHDIDNYLN (서열 번호:121)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호:16)
VL CDR2	YASNLKT (서열 번호:122)
VL FR3	GVPSRFGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYC (서열 번호:17)

[0455]

VL CDR3	QQSRASPPT (서열 번호:123)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:18)
VL DNA	GACATCCAGATGACACAGTCCCCTAGCAGCTTGTACGCCTCAGTGGGCGATAGAGTGACCAT CACCTGTCAAGCCAGCCATGATATAGACAACCTATCTCAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGC AAGGCACCAAAGCTCCTGATCTATTACGCCTCAAACCTTAAGACCGGCGTCCCAAGCCGGTT TTCAGGCAGCGGCAGCGGGACAGATTTCACCTTCACAATTCATCACTGCAACCTGAGGATA TAGCCACTTACTATTGTACGACAGAGCAGAGCCAGCCCCCTACCTTCGGCGGCGGTACCAAA GTTGAAATCAAG (서열 번호:125)
VL 단백질	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASHDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASNLKGTGVPSTRFSGS GSGTDFFTISSLQPEDIATYYCOQSRASPPTFGGGTKVEIK (서열 번호:124)

CO3

VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS (서열 번호:130)
VH CDR1	GSISSSAY (서열 번호:125)
VH FR2	YWAWIRQPPGKGLEWIG (서열 번호:131)
VH CDR2	SIYLSGSTTYNPSLKS (서열 번호:126)
VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR (서열 번호:26)
VH CDR3	DGRYQSRSPDYYYGMDV (서열 번호:127)
VH FR4	WGQGTITVTVSS (서열 번호:27)
VH ABRs	ABR1: GSISSSAYYWA (서열 번호:184) ABR2: SIYLSGSTTYNPSLKS (서열 번호:185)
	ABR3: ARDGRYQSRSPDYYYGMDV (서열 번호:186)
VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGCTTACTACTGGGCGTGGATCCGCCAG CCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTTGAGTGGGAGCACCCTTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGAT ACCAAAGCAGGTCGCCGATTACTATTACGGTATGGATGTCTGGGGCCAGGGAACAACGGT CACCGTCTCCTCA (서열 번호:129)
VH 단백질	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GSISSSAY YWAWIRQPPGKGLEWIG SIYLSGSTTYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DGRYQSRSPDYYYGMDVWGQGTITVTVSS (서열 번호:128)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (서열 번호:33)
VL CDR1	KASQSVSSSYLA (서열 번호:132)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLIY (서열 번호:34)
VL CDR2	GAFSRAN (서열 번호:133)
VL FR3	GIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYC (서열 번호:35)
VL CDR3	QQLVSYPT (서열 번호:134)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:18)
VL DNA	GAGATAGTCTTGACCCAGTCACCAGGCACCCTTAGCTTGTCTCCCGGGGAACGCGCCACACT CAGCTGTAAAGCCTCTCAGTCAGTTTCTAGTTCCTACCTCGCTTGGTATCAACAAAAGCCCG GACAAGCACCAAGGCTGTGATCTACGGAGCTTTCAGTCGCGCAAATGGCATTCCCGACCGA TTCTCTGGCAGTGGTAGTGGCACCAGTTCACCTCTACAATTTCTAGGTTGGAACCTGAGGA CTTTGCTGTGTACTACTGTCAACAACCTGGTTTCTTATCCCTTTACATTCGGTGCGGCACAAA AGTCGAGATTA (서열 번호:136)
VL 단백질	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC KASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLIY GAFSRAN GIPDRFSGS GSGTDFLTISRLEPEDFAVYYC QQLVSYPT FGGGTKVEIK (서열 번호:135)

L02

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFA (서열 번호:142)
VH CDR1	GYNMH (서열 번호:137)

[0456]

VH FR2	WVRQAPGQGLEWVGII (서열 번호:143)
VH CDR2	NPNSGW (서열 번호:138)
VH FR3	TNYAQKFQGRVTMTSDTSVSAAYMELSRLRSDDTAVYYCAR (서열 번호:152)
VH CDR3	DPVGARYEVFDY (서열 번호:139)
VH FR4	WGQGLTVTVSS (서열 번호:144)
VH ABRs	ABR1: YTFAGYNMH (서열 번호:187) ABR2: IINPNSGWTNYAQKFQG (서열 번호:188)
	ABR3: ARDPVGARYEVFDY (서열 번호:189)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCGCTGGCTACAATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGGTGGGAATTATCAACCCTAACAGTGGTGGACAACTATGCACAGAAGTTCAGGGCAGGGTCACGATGACCAGGGACACGTCCTGTCAGCGCAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCTGTCGGAACAAGATACGAGGTTTTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA (서열 번호:141)
VH 단백질	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFAGYNMHWVRQAPGQGLEWVGIIINPNSGWTNYAQKFQGRVTMTSDTSVSAAYMELSRLRSDDTAVYYCARDPVGARYEVFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호:140)
VL FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (서열 번호:150)
VL CDR1	RASQSVSSALA (서열 번호:145)
VL FR2	WYQKPGQAPRLLIY (서열 번호:134)
VL CDR2	SAFTRAS (서열 번호:146)
VL FR3	GIPARFSGSGSTEFTLTISLQSEDFAVYYC (서열 번호:151)
VL CDR3	QQAWAFPLT (서열 번호:147)
VL FR4	FGGGTKVEIK (서열 번호:18)
VL DNA	GAAATCGTGATGACCAATCACCTGCCACTCTGTCTGTTAGCCCTGGGGAACGGGCCACCCTCAGTTGTAGGGCCAGTCAGAGTGTAGTTCAGCTTTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCAAGGCTGCTGATCTACTCTGCTTTACCCGCGCAAGCGGCATCCCCGCACGCTTTAGCGGCTCCGGAAGCGGCACCGAGTTACTCTTACTATTTCTTCTTGCAGAGTGAGGATTTGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGCTGGGCATTTCCACTCACTTTCTGGGGGCGGGACCAAGGTGAAATCAAG (서열 번호:149)
VL 단백질	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSALAWYQKPGQAPRLLIYSAFTRASGIPARFSGSGSTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQAWAFPLTFGGGTKVEIK (서열 번호:148)

[0457]

[0458]

SPR (BIACORE™-기초된 분석)이 표 3에서 설명된 친화성 성숙된 ALK7 항체를 더욱 충분히 특징짓는데 이용되었다.

[0459]

표면 플라즈몬 공명 분석 -

[0460]

실험은 25 및 37℃에서 Biacore T100/T200 바이오센서 (Biacore/GE Healthcare)를 이용하여 수행되었다. ALK7 항체는 맞춤 제작된 FAB 칩에서 포획되었다. ALK7-Fc 포함 단백질의 농도 계열이 50 μl/ml의 유속에서 흐름 셀 위에 주입되었다. 동력학 속도 상수를 획득하기 위해, 교정된 데이터가 BiaEvaluation 소프트웨어 (GE Healthcare)를 이용하여 1:1 상호작용 모형에 적합되었다. 평형 결합 상수 KD는 결합 속도 상수 kd/ka의 비율에 의해 결정되었다.

[0461]

앞서 설명된 바와 같이 수행된 SPR의 결과는 표 4에서 제시된다.

표 4: 예시적인 친화성 성숙된 ALK7 항체의 결합 특징화

	ALK7-Fc 포함 단백질 에 결합 (25°C)			부모 항체
	k _{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _{off} (s ⁻¹)	K _D (nM)	
J02	2.36 x 10 ⁴	1.26 x 10 ⁻⁴	5.33	J01
K02	2.35 x 10 ⁴	2.91 x 10 ⁻⁴	12.42	K01
G05	2.99 x 10 ⁴	2.59 x 10 ⁻⁵	0.87	G04
C03	3.83 x 10 ⁴	1.27 x 10 ⁻⁵	0.33	C02
L02	2.74 x 10 ⁴	1.21 x 10 ⁻⁵	0.44	L01

[0462]

[0463]

실시예 4. 비만한 생쥐에서 지방과다 및 제지방 체중에 대한 ALK7 Ab의 효과

[0464]

출원인은 식이-유도된 비만의 무관 모형에서 지방 및 제지방 조직량에 대한 여러 인간 단일클론 ALK7 항체 (ALK7 mAb)의 효과를 조사하였다.

[0465]

수컷 생쥐 (군마다 n=8)는 NMR을 이용하여, 기준선에서 지방 및 제지방 근육량에 대해 사정되었다. 생쥐는 이후, 상이한 처리군으로 나뉘었다: 1) 표준 사료 식이 (SD)가 사양되고 TBS 운반제로 주 2회 피하 처리된

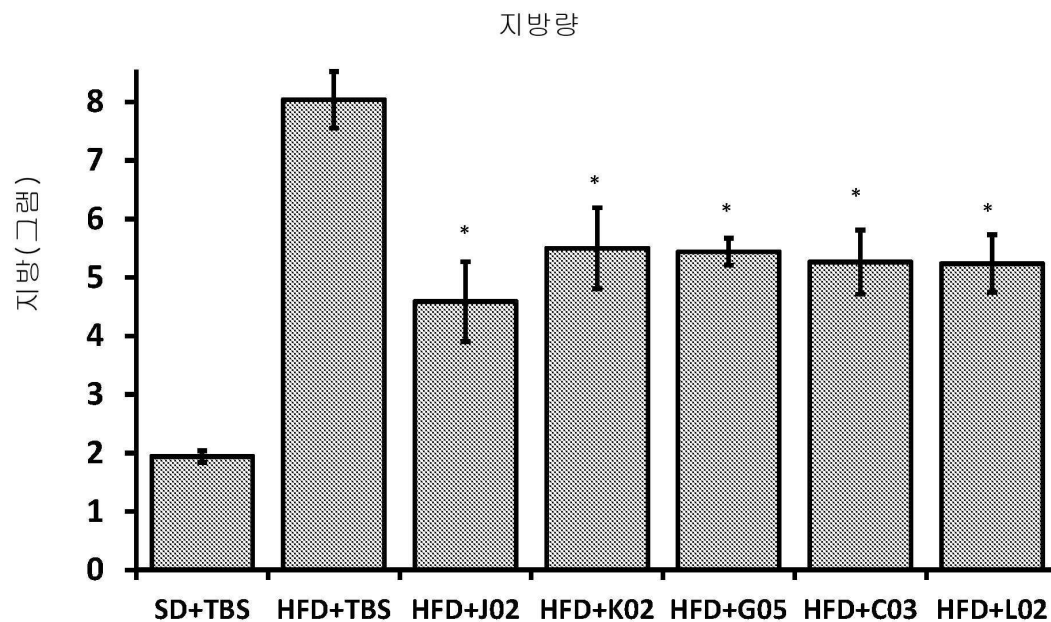
생쥐; 2) 고지방 식이 (HFD)가 사육되고 TBS 운반제로 주 2회 피하 처리된 생쥐; 3) 10 mg/kg의 ALK7 mAb J02로 주 2회 피하 처리된 HDF 생쥐; 4) 10 mg/kg의 ALK7 mAb K02로 주 2회 피하 처리된 HDF 생쥐; 5) 10 mg/kg의 ALK7 mAb G05로 주 2회 피하 처리된 HDF 생쥐; 6) 10 mg/kg의 ALK7 mAb C03으로 주 2회 피하 처리된 HDF 생쥐; 그리고 7) 10 mg/kg의 ALK7 mAb L02로 주 2회 피하 처리된 HDF 생쥐. 3 주 후, 생쥐는 지방 및 체지방 조직 질량을 측정하기 위해 전신 NMR 스캔에 다시 한 번 중속되었고, 그리고 이들 수치는 지방 및 체지방 근육의 기준선 양과 비교되었다.

[0466] TBS 처리된 HDF 생쥐는 TBS 처리된 SD 생쥐와 비교하여 훨씬 높은 양의 지방 조직을 전시하였다 (도면 1). 평균적으로, 각 ALK7 mAb로 처리는 TBS 처리된 HDF 생쥐와 비교하여 HDF 생쥐에서 훨씬 적은 지방 조직 축적을 유발하였다 (거의 -30% 더욱 적음) (도면 1). 대조적으로, 모든 생쥐가 기준선으로부터 근육량에서 증가를 전시하긴 하지만, 처리군 사이에서 어떤 유의미한 차이도 없었다 (도면 2).

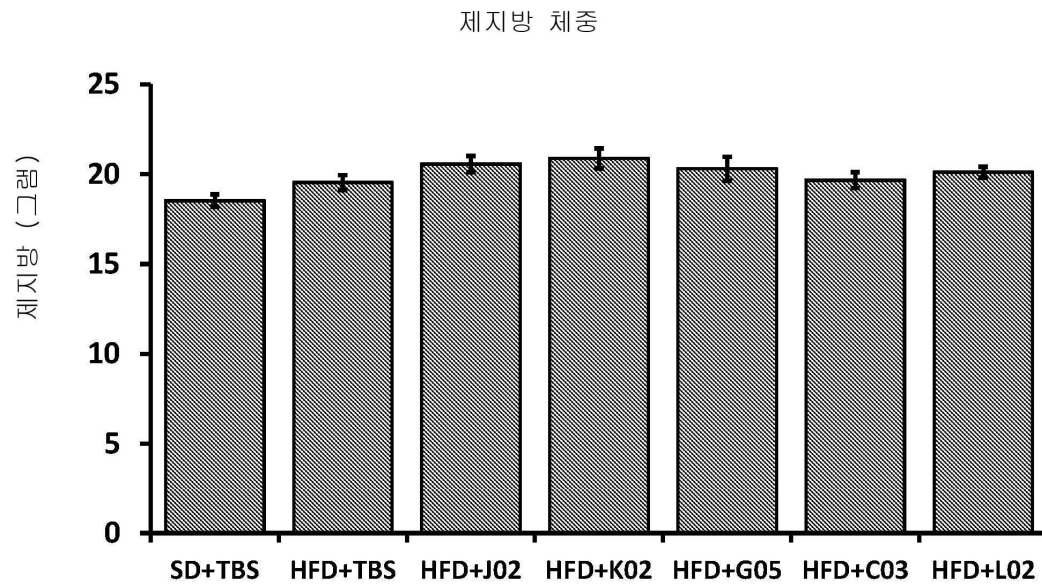
[0467] 종합하면, 이들 데이터는 ALK7 mAb가 생체내에서 지방 수준을 감소시키는데 이용될 수 있다는 것을 증명한다. 이런 이유로, 상기 데이터는 ALK7 항체가 특히 비만한 환자에서 바람직하지 않게 높은 지방 수준과 연관된 다양한 장애와 합병증을 치료하는데 유용할 수 있다는 것을 지시한다. 게다가, 상기 데이터는 지방 감소가 체지방 체중을 동시에 증가시키지 않으면서 달성될 수 있다는 것을 보여주는데, 이것은 ALK7 Ab가 근육량을 또한 증가시키지 않으면서 체지방 함량을 감소시키는 것이 바람직한 환자를 치료하는데 특히 유용할 수 있다는 것을 지시한다.

도면

도면1



도면2



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ACCELERON PHARMA INC. AND ADIMAB, LLC

KNOPF, JOHN

BELK, JONATHAN

SHARKEY, NATHAN J.

KUMAR, RAVINDRA

GRINBERG, ASYA

SAKO, DIANNE

CASTONGUAY, ROSELYNE

DAGON, YOSSI

<120> ALK7 BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

<130> 3174.004PC01/KKH

<150> US 62/326,313

<151> 2016-04-22

<160> 189

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 1

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 2

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10

<210> 4

<211> 121

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val Trp Gly

 100 105 110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 5

<211> 363

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 5

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcttgcaagg ctcttgagg caccitcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaagctac 180

gcacagaagt tcaggcgagc agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaactcct 300

tactacgaca gcagcggata cctagacgta tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 6

<211> 30

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser

 20 25 30

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10

<210> 8

<211> 32

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 8

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 9

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 10

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 11

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 12

Gln Gln Ser Leu Asp Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Asp Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 14

<211> 321

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 14

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tccctcgacc tccctcctac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 15
<211> 23
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 15
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 16
<211>
15
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 16
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 17
<211> 32
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 17
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 18
<211> 10

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 18

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 19

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 20

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 21

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

1 5 10 15

Val

<210> 22

<211> 127

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 22

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Cys Ala Arg Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Ala Thr Ala Asp Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 23

<211> 381

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 23

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
 cagcccccag ggaaggggct ggagtggtatt gggaacatct attatagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt cctcaagag tgcagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300
 ggcagatacc aaagcgccac agccgattac tattacggta tggatgtctg gggccaggga 360
 acaactgtca ccgtctcctc a 381

<210> 24

<211> 30

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser

20 25 30

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 25

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 26

<211> 32

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 26

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys

1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 27

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 29

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 30

Gln Gln Val Phe Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 31

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 31

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Phe Ser Tyr Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 32

<211> 324

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 32

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagggtcttca gttacccttt cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 33

<211> 23

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 33

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 34

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 35

<211> 32

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 35

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 36

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 37

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 38

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 39

Arg Tyr Arg Gly Val Ser Phe Asp Ile

1 5

<210> 40

<211> 118

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 40

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr 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 Arg Tyr Arg Gly Val Ser Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 354

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 41

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggtgaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggttag cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc caggagatac 300
agaggagtgt cattcgacat atggggtcgg ggtacaatgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 42

<211> 30

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 42

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

20 25 30

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 43

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

1 5 10

<210> 44

<211> 32

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 45

Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 46

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 47

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 48

Gln Gln Asp Ser Ile Asp Ile Thr

1 5

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 49

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 50

<211> 321

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 50

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctgta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caggactcca tcgacatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 51

<211> 23

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 51

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 52

<211> 15

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 52

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 53

<211> 32

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 53

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 54

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 55

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 56

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 57

Pro Tyr Gln Ala Arg Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 58

<211> 118

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 58

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr 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 Pro Tyr Gln Ala Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 354

<212> DNA

<213> homo sapiens

<

400> 59

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag ccctctggatt cacccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct      120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggttag cacatactac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagaccttac      300
caagccagag cctttgatat ttggggtcag ggtacaatgg tcaccgtctc ctca              354
```

<210> 60

<211> 30

<212> PRT

<213

> homo sapiens

<400> 60

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

20 25 30

<210> 61

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 61

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

1 5 10

<210> 62

<211> 32

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 62

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

1 5 10 15

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

	20	25	30
<210>	63		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	homo sapiens		
<400>	63		
	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
1	5	10	
<210>	64		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	homo sapiens		
<400>	64		
	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala		
1	5	10	
<210>	65		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	homo sapiens		
<400>	65		
	Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr		
1	5		
<210>	66		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	homo sapiens		
<400>	66		
	Gln Gln Tyr Val Val Ala Pro Ile Thr		
1	5		
<210>	67		
<211>	108		
<212>	PRT		
<213>	homo sapiens		
<400>	67		

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Ala Pro
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 68

<211> 324

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 68

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtacgtcg tcgcccttat cacttttggc 300
 ggagggacca aggttagat caaa 324

<210> 69

<211> 23

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 69

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 70

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 71

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 72

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 73

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 74

<211> 17
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 74
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 75
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 75
 Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val
 1 5 10

<210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 76
 Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
 1 5 10

<210> 77
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 77
 Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 78
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

<400> 78

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 79

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 80

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 81

Ala Arg Arg Tyr Arg Gly Val Ser Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 82

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5
 <210> 83
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 83
 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
 Gly

<210> 84
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 84
 Ala Arg Pro Tyr Gln Ala Arg Ala Phe Asp Ile

1 5 10
 <210> 85
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 85
 Met Thr Arg Ala Leu Cys Ser Ala Leu Arg Gln Ala Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15
 Ala Ala Ala Ala Glu Leu Ser Pro Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu

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

Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr

85 90 95

Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met

100 105 110

Glu Leu Ala Ile Ile Ile Thr Val Pro Val Cys Leu Leu Ser Ile Ala

115 120 125

Ala Met Leu Thr Val Trp Ala Cys Gln Gly Arg Gln Cys Ser Tyr Arg

130 135 140

Lys Lys Lys Arg Pro Asn Val Glu Glu Pro Leu Ser Glu Cys Asn Leu

145 150 155 160

Val Asn Ala Gly Lys Thr Leu Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Val Thr Ala

165 170 175

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

180 185 190

Arg Thr Ile Val Leu Gln Glu Ile Val Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu

195 200 205

Val Trp His Gly Arg Trp Cys Gly Glu Asp Val Ala Val Lys Ile Phe

210 215 220

Ser Ser Arg Asp Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln

225 230 235 240

Thr Val Met Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp

245 250 255

Asn Lys Asp Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Glu Tyr

260 265 270

His Glu Gln Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Asn Arg Asn Ile Val Thr

275 280 285

Val Ala Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala

290 295 300

His Leu His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala

305 310 315 320

His Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Cys Glu Thr

325 330 335
Cys Ala Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp Ser Ile Leu

340 345 350
Asn Thr Ile Asp Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr Lys Arg Tyr

355 360 365
Met Ala Pro Glu Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn Ile Phe Glu

370 375 380
Ser Phe Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val Tyr Trp Glu

385 390 395 400
Ile Ala Arg Arg Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu

405 410 415
Pro Tyr Tyr Asp Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg

420 425 430
Lys Val Val Cys Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro Asn Gln Trp

435 440 445
Gln Ser Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met Arg Glu Cys

450 455 460
Trp Tyr Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys

465 470 475 480
Thr Ile Ser Gln Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala

485 490

<210> 86

<211> 88

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 86

Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln

1 5 10 15

Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu

20 25 30

Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val

35 40 45
Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr
50 55 60
Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu

85

<210> 87

<211> 88

<212> PRT

<213> rat

<400> 87

Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln

1 5 10 15
Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu
20 25 30
Gln Val Ser Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val
35 40 45
Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr
50 55 60
Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Gln His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asp

65 70 75 80
Ala Pro Arg Leu Gly Pro Thr Glu

85

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 88

Val Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 89

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 90

Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr

1 5

<210> 91

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 91

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 Val Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Val 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 Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 92

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 92

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttcg gtgtatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggaa gtggtgatag cacagtgtac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagecttct 300

taccaaccaa tatactgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 93

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR3

<400> 93

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

1

5

10

15

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

20

25

30

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR4

<400> 94

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 95

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 96

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 97

Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Protein

<400> 98

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 99

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL DNA

<400> 99

gacatccaga tgacccaaag ccctagttcc gtctctgcaa gcgtgggaga tagggtcaca 60
atcacatgta gagctttctca ggggatctct agctggctgg cttggtatca gcagaagccc 120
ggtaaggccc caaagctctt gatatacgcc gcctcttctc ttcaatctgg ggtgccatcc 180
cgcttctcag ggagcggtag cgggaccgat ttcacctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagactttg ctacctacta ctgccagcaa gccgcttctt atcctctgac tticggtggg 300

ggtactaaag tggagattaa a 321

<210> 100

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 100

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 101

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 101

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 102

Ser Ser Ala Ile Gly

1 5

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 103

Gly Ile Trp Pro Ile Phe Gly Thr Ala Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 104

Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 105

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 105

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Trp Pro Ile Phe Gly Thr Ala Leu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 106

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 106

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttgagg caccttcagc agcagtgcta tcgggtgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atctggccta tctttgttac agcactttac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatcca 300

agagaatata tccacgtatt cgacatatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca 360

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 108

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 109

Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 110

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Protein

<400> 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

1             5             10             15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
             20             25             30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
             35             40             45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
             50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

```

```

65             70             75             80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Trp
             85             90             95
Thr Phe Gly Gly Gly Ile Lys Val Glu Ile Lys
             100            105

```

<210> 111

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL DNA

<400> 111

```

gatattcaga tgacacagtc acctagcagt ctgagcgcat cagtgggtga tcgagtgaca      60
atcacttgta gagcttccca gtctattagc tcatacctga actggtatca gcaaaagcct      120

gggaaggctc ctaagctgtt gatctatgga gcacttagcc tgcagtcagg cgtgccatcc      180
cgcttcagcg ggagcggctc cgggaccgat ttaccctga caatctctag cctgcagcct      240
gaagattttg caacctacta ctgccagcag gcatacagct tcccctggac attcggaggt      300
ggcataaaag ttgaaatcaa a                                321

```

<210> 112

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 112

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR4

<400> 113

Phe Gly Gly Gly Ile Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 114

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 114

Gly Gln Ala Ile Ser

1 5

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 115

Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 116

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

1 5 10

<210> 117

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 117

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Gln

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

115 120

<210> 118

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 118

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttgagg caccitcagc ggtcaggcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctt cgtttggtac agcacggtac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagaactcct 300

tactacgaca gcagcggata cctagacgta tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 119

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR3

<400> 119

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR4

<400> 120

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

1 5 10

<210> 121

<211> 11

<212>

```

> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL CDR1
<400> 121
Gln Ala Ser His Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
1          5          10
<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL CDR2
<400> 122
Tyr Ala Ser Asn Leu Lys Thr
1          5
<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL CDR3
<400> 123
Gln Gln Ser Arg Ala Ser Pro Pro Thr
1          5
<210> 124

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Protein
<400> 124
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser His Asp Ile Asp Asn Tyr
          20          25          30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35          40          45

```

Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Lys Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Ala Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Tyr

1 5

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 126

Ser Ile Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 127

Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Arg Ser Pro Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 128

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 128

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Arg Tyr Gln Ser Arg Ser Pro Asp Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 129

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 129

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60

acctgcactg tcctctggtgg ctccatcagc agtagtgctt actactgggc gtggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtgatt gggagtatct atttgagtgg gagcaccact 180

tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagac 300

ggcagatacc aaagcaggtc gccggattac tattacggta tggatgtctg gggccaggga 360

acaacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 130

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 130

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser

20 25

<210> 131

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 131

Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

1 5 10 15

Gly

<210> 132

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 132

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 133

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Asn

1 5

<210> 134

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 134

Gln Gln Leu Val Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 135

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Protein

<400> 135

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Asn Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Val Ser Tyr Pro

85	90	95
Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	
<210> 136		
<211> 324		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> VL DNA		
<400> 136		
gagatagtct tgaccagtc accaggcacc cttagcttgt ctcccgggga acgcgccaca		60
ctcagctgta aagcctctca gtcagtttct agttcctacc tcgcttggtg tcaacaaaag		120
cccggacaag caccaaggct gttgatctac ggagctttca gtcgcgcaaa tggcattccc		180
gaccgattct ctggcagtgg tagtggcacc gacttcactc tcacaatttc taggttggaa		240
cctgaggact ttgtgtgta ctactgtcaa caactggttt cttatccctt tacattcggt		300
ggcggcaciaa aagtcgagat taaa		324
<210> 137		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> VH CDR1		
<400> 137		
Gly Tyr Asn Met His		
1	5	
<210> 138		
<211> 6		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> VH CDR2		
<400> 138		
Asn Pro Asn Ser Gly Trp		
1	5	
<210> 139		
<211> 12		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 139

Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 140

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 140

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Gly Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Asn Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 141

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 141
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctcttgata caccttcgct ggctacaata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggaatt atcaacccta acagtgggtg gacaaactat 180

gcacagaagt tccagggcag ggtcacgatg accagggaca cgtccgtcag cgcagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggcggtgt actactgcgc cagagaccct 300
 gtcggagcaa gatacgaggt ttctgattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 142

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 142

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala

20 25 30

<210> 143

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 143

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly Ile Ile

1 5 10 15

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR4

<400> 144

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 145

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 146

Ser Ala Phe Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 147

Gln Gln Ala Trp Ala Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Protein

<400> 148

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Phe Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 149

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL DNA

<400> 149

gaaatcgtga tgacccaatc acctgccact ctgtctgtta gccctgggga acgggccacc 60
ctcagttgta gggccagtcagtagtgcagctttgg cttggtatca gcagaagccc 120
ggacaggccc caaggctgct gatctactct gctttcacc gcgcaagcgg catccccgca 180
cgcttttagcg gctccggaag cggcaccgag tttactctta ctatttcttc ttgacagagt 240
gaggattttg ccgtgtacta ctgccagcag gccctgggcat ttccactcac ttccgggggc 300
gggaccaagg tcgaaatcaa g 321

<210> 150

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL DNA

<400> 150

gacatccaga tgacacagtc ccctagcagc ttgtcagcct cagtgggcca tagagtgacc 60
atcacctgtc aagccagcca tgatatagac aactatctca attggtacca gcagaaacca 120

ggcaaggcac caaagctcct gatctattac gcctcaaacc ttaagaccgg cgtcccaagc 180
 cggtttttcag gcagcggcag cgggacagat ttcaccttca caatttcac actgcaacct 240
 gaggatatag ccacttacta ttgtcagcag agcagagcca gccccctac cttcggcggc 300
 ggtaccaag ttgaaatcaa g 321

<210> 151

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 151

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag ccctcggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt cgcagggt 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc caagccttct 300
 taccaaccaa tatactgggg acagggtaca ttggtcaccg tctcctca 348

<210> 152

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 152

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 Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr 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 Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR1

<400> 153

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR2

<400> 154

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 155

Ala Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr

1 5

<210> 156

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 156

Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 157

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 157

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 158

<211> 360

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 158

caggtgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatcca	300
agagaatata tccacgtatt cgacatatgg ggtcagggtta caatgggtcac cgtctcctca	360

<210> 159

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 159

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR1

<400> 160

Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 161

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR2

<400> 161

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 162

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 162

Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 163

Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 164

Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 165

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH DNA

<400> 165

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctcttgagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagt gatgggaagc atcatcccta tctttgttac agcaaacctac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagaccct	300
gtcggagcaa gatacagagt ttctgattac tggggacagg gtacattggt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 166

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Protein

<400> 166

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

<210> 167

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 167

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 168

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 169

Gln Gln Ala Asn Thr Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 170

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL DNA

<400> 170

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gccaatacct tccctctcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 171
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Protein
 <400> 171

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 172
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH ABR1
 <400> 172

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
 1 5

<210> 173
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR2

<400> 173

Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 174

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 174

Ala Arg Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR1

<400> 175

Phe Thr Phe Ser Val Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR2

<400> 176

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 177

Ala Lys Pro Ser Tyr Gln Pro Ile Tyr

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR1

<400> 178

Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala Ile Gly

1 5

<210> 179

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

VH ABR2

<400> 179

Gly Ile Trp Pro Ile Phe Gly Thr Ala Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 180

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 180

Ala Arg Asp Pro Arg Glu Tyr Ile His Val Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR1

<400> 181

Gly Thr Phe Ser Gly Gln Ala Ile Ser

1 5

<210> 182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR2

<400> 182

Gly Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 183

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 183

Ala Arg Thr Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Val

1 5 10

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR1

<400> 184

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Tyr Tyr Trp Ala

1 5 10

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR2

<400> 185

Ser Ile Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 186

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 186

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR1

<400> 187

Tyr Thr Phe Ala Gly Tyr Asn Met His

1 5

<210> 188

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR2

<400> 188

Ile Ile Asn Pro Asn Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 189

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH ABR3

<400> 189

Ala Arg Asp Pro Val Gly Ala Arg Tyr Glu Val Phe Asp Tyr

1 5 10