(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0067079
(43) 공개일자 2024년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7010813
(22) 출원일자(국제) 2022년08월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/075680
(87) 국제공개번호 WO 2023/034809
국제공개일자 2023년03월09일
(30) 우선권주장
63/238,443 2021년08월30일 미국(US)
63/334,923 2022년04월26일 미국(US)

(71) 출원인
라센 테라퓨틱스 1, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 스위트 100 모어하우스 드라이브 5510
(72) 발명자
홀릭 로버트 에이.
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 스위트 100 모어하우스 드라이브 5510 라센 테라퓨틱스 1, 인코포레이티드
준 헬렌 토니
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 스위트 100 모어하우스 드라이브 5510 라센 테라퓨틱스 1, 인코포레이티드
킹 데이비드 제이.
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 스위트 100 모어하우스 드라이브 5510 라센 테라퓨틱스 1, 인코포레이티드
(74) 대리인
장훈

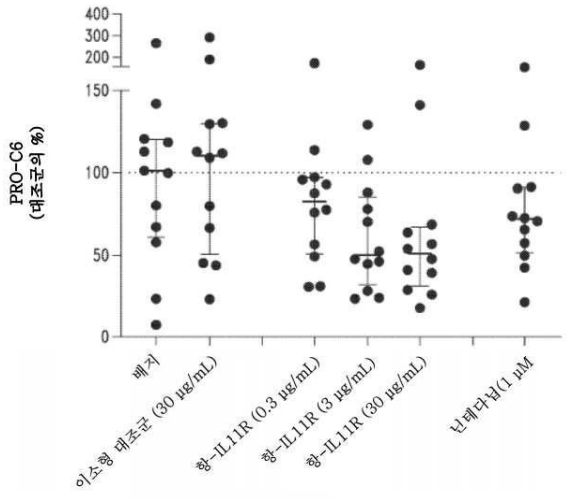
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **항-IL-11Rα 항체**

(57) 요 약

인간 인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα)에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편 및 관련 조성물이 본원에 제공되며, 이는 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 및 다른 질환의 치료 또는 진단을 포함하는 다양한 치료 또는 진단 방법 중 어느 하나에 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도5



(52) CPC특허분류
A61P 37/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/734 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα)에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은:

표 A1로부터 선택되는 상보성 결정 영역 V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열 및 IL-11Rα에 특이적으로 결합하는 이의 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역(V_H); 및

표 A1로부터 선택되는 상보성 결정 영역 V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열 및 IL-11Rα에 특이적으로 결합하는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서:

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 1-3을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 4-6을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 7-9를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 10-12를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 13-15를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 16-18을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 19-21을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 22-24를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 25-27을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 28-30을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 31-33을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 34-36을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 34-39를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 40-42를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 43-45를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 46-48을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 49-51을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 52-54를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 55-57을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 58-60을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 61-63을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 64-66을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 67-69를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 70-72를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 73-75를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 76-78을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 79-81을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 82-84를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 85-87을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 88-90을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 91-93을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 94-96을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 97-99를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 100-102를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 103-105를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 106-108을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 109-111을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 112-114를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 115-117을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 118-120을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 121-123을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 124-126을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 127-129를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 130-132를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 133-135를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 136-138을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 139-141을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 142-144를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 145-147을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 148-150을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 151-153을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 154-156을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 157-159를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 160-162를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 163-165를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 166-168을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 169-171을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 172-174를 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 175-177을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 178-180을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 181-183을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 184-186을 포함하거나;

V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 187-189를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 190-192를 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, V_H는 **표 A2**로부터 선택되는 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하되, 선택적으로 V_H는 프레임워크 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변경을 갖는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, V_L은 **표 A2**로부터 선택되는 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하되, 선택적으로 V_L은 프레임워크 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변경을 갖는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서:

V_H는 서열번호 193과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 194와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 195와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 196과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 197과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 198과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 199와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 200과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 201과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 202와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 203과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 204와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 205와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 206과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 207과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 208과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 209와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 210과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 211과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 212와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 213과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 214와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 215와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 216과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 217과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호

218과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 219와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 220과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 221과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 222와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 223과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 224와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 225와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 226과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 227과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 228과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 229와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 230과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 231과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 232와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 233과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 234와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 235와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 236과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 237과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 238과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 239와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 240과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 241과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 242와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 243과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 244와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 245와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 246과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 247과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 248과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 249와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 250과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 251과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 252와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 253과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 254와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

V_H는 서열번호 255와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호

256과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 IL-11Rα(**표 B1** 참조)에 결합하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제6항에 있어서, 인간 IL-11Rα의 피브로넥틴 도메인 III, 또는 대략적으로 서열번호 257의 잔기 112-219에 결합하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은:

약 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 또는 30 pM 미만의 인간 IL-11Rα에 대한 결합 친화도를 갖고, 선택적으로 TS7 및 8E2 항체의 결합 친화도에 비해 인간 IL-11Rα에 대한 증가된 결합 친화도를 갖고/갖거나;

IL-11Rα와 IL-11 사이의 결합 및/또는 신호전달 활성을 길항하고, 선택적으로 TS7 및 8E2 항체의 효능에 비해 IL-11 신호전달 길항제로서 증가된 효능을 갖고/갖거나;

선택적으로 세포 기반 검정에서, IL-11Rα/gp130 이량체화 또는 복합체 형성을 감소시키고/시키거나;

선택적으로 TS7 및 8E2 항체에 비해, 상대적으로 V_LCDR3에서 N-결합 당질화를 감소시키는 특성 중 하나 이상을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, IgA(하위 클래스 IgA1 및 IgA2 포함), IgD, IgE, IgG(하위 클래스 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 포함), 또는 IgM Fc 도메인, 선택적으로 인간 Fc 도메인, 또는 이의 하이브리드 및/또는 변이체를 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 높은 효과기 기능을 갖는 IgG Fc 도메인, 선택적으로 IgG1 또는 IgG3 Fc 도메인을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 낮은 효과기 기능을 갖는 IgG Fc 도메인, 선택적으로 IgG2 또는 IgG4 Fc 도메인을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로 **표 F1**로부터 선택되는, 인간 IgG1 또는 IgG4 Fc 도메인을 포함하는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단클론 항체인, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 항체이되,

선택적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S228P 돌연변이(EU 넘버링)를 갖는 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함하는 인간화 단클론 항체인, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fv 단편, 단쇄 Fv(scFv) 폴리펩티드, 아드넥틴, 항칼린, 앱타머, 아비머, 카멜리드 항체, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin), 미니바디, 나노바디, 및 유니바디로부터 선택되는, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오티드, 상기 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 또는 상기 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 조성물은 적어도 하나의 항체 또는 항원 결합 단편에 대해 단백질 기준으로 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%의 순도를 가지며, 실질적으로 응집체- 및 엔도톡신-무함유인, 약학적 조성물.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 조성물은 선택적으로 V_LCDR3 서열에서, (선택적으로 TS7 및 8E2 항체에 비해) N-결합된 당질화의 감소되거나 검출 불가능한 이종성을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 멸균된, 주사 가능한 용액이며, 선택적으로 정맥내, 근육내, 피하, 또는 복강내 투여에 적합한, 약학적 조성물.

청구항 21

질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 질환 또는 병태는 IL-11-연관 또는 IL-11-매개 질환 또는 병태인, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 질환 또는 병태는 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 소모성 질환, 골 질환, 또는 섬유증인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 질환은 암, 선택적으로 IL-11Rα 및/또는 IL-11을 발현하거나 과발현하는 암이며, 여기에서, 암은 선택적으로 IL-11Rα/IL-11-의존성 성장, 부착, 이동, 침윤, 및/또는 화학저항을 나타내는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 암은 골암, 전립선암, 흑색종(예를 들어, 전이성 흑색종), 췌장암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 중피종, 백혈병(예를 들어, 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 재발성 급성 골수성 백혈병, 유모 세포 백혈병, 급성 림프구성 백혈병), 림프종(예를 들어, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종), 간종(간세포 암종), 육종, B-세포 악성종양, 유방암, 난소암, 대장암, 신경교종, 다형성 교모세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 전정 신경초종, 원발성 CNS 림프종, 원시 신경외배엽 종양(수모세포종), 신장암(예를 들어, 신세포 암종), 방광암, 자궁암, 식도암, 뇌암, 두경부암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 및 위암 중 하나

이상으로부터 선택되는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 암은 전이성 암, 선택적으로 뼈로 전이된 전이성 암인, 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 염증성 질환은 기도 또는 폐 염증(예를 들어, 염증성 폐 질환), 천식, 비염, 만성 폐쇄성 폐 장애(COPD), 피부염, 건선, 간염, 위 염증, 과민성 장 증후군(IBS), 궤양성 대장염, 크론병, 대장염, 게실염, 홍반성 루푸스, 신염, 파킨슨병, 다발성 경화증(MS), 알츠하이머병, 관절염, 류마티스 관절염, 패혈증, 감염-유도 염증, 죽상경화증 및 혈관염과 같은 심혈관 질환, 당뇨병, 및 통풍 중 하나 이상으로부터 선택되는, 방법.

청구항 28

제23항에 있어서, 자가면역 질환은 관절염(류마티스 관절염, 반응성 관절염), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 건선, 염증성 장 질환(IBD), 궤양성 대장염, 크론병, 뇌척수염, 포도막염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 인슐린 의존성 당뇨병, 애디슨병, 복강병, 만성 피로 증후군, 자가면역 간염, 자가면역 탈모증, 강직성 척추염, 섬유근통, 심상성 천포창, 쇼그렌 증후군, 가와사키병, 갑상선기능항진증/그라브병, 갑상선기능저하증/하시모토병, 자궁내막증, 피부경화증, 악성 빈혈, 굿파스처 증후군, 길랑-바레 증후군, 베게너병, 사구체신염, 재생불량성 빈혈(다중 수혈 재생불량성 빈혈 환자 포함), 발작성 야간 혈색소뇨증, 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반증, 자가면역 용혈성 빈혈, 에반 증후군, 인자 VIII 억제제 증후군, 전신 혈관염, 피부근염, 다발근염, 류마티스열, 자가면역 림프구증식 증후군(ALPS), 자가면역 수포성 유사천포창, 파킨슨병, 유육종증, 백반증, 원발성 담즙성 간경변, 및 자가면역 심근염 중 하나 이상으로부터 선택되는, 방법.

청구항 29

제23항에 있어서, 소모성 질환은 악액질, 선택적으로 암 또는 신부전과 연관된 악액질, 및 근감소증 중 하나 이상으로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

제23항에 있어서, 골 질환은 화학요법, 호르몬 절제, 및 호르몬 억제를 포함하는, 암 또는 암 요법과 연관된 골다공증(폐경 후 골다공증 포함), 골 골절, 골 파제트병, 및 골 재흡수/손상으로부터 선택되는, 방법.

청구항 31

제23항에 있어서, 섬유증은 폐, 심혈관계, 간, 뇌, 관절(선택적으로 무릎, 엉덩이, 발목, 발 관절, 어깨, 팔꿈치, 손목, 손 관절, 또는 척추 척추뼈), 장, 피부, 신장, 간, 갑상선, 골수, 후복막, 및 눈의 섬유증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 폐의 섬유증은 섬유흉, 폐 섬유증(선택적으로 낭성 섬유증 또는 간질성 폐 질환(ILD)), 상염색체 열성 유전 질환(선택적으로 헤르만스키-푸디악 증후군), 및 방사선 유도 폐 손상으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, ILD는 선택적으로, 특발성 폐 섬유증(IPF), 박리성 간질 폐렴(DIP), 급성 간질 폐렴(AIP) 또는 함만-리치 증후군, 비특이적 간질 폐렴(NSIP), 호흡기 세기관지염-연관 간질성 폐 질환(RB-ILD), 잠복성 조직화 폐렴(COP), 및 림프성 간질 폐렴(LIP)으로부터 선택되는 특발성 ILD인, 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, ILD는 선택적으로, 결합 조직 및 자가면역 질환(선택적으로 유육종증, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 다발근염, 피부근염, 또는 항합성효소 증후군), 흡입 물질(선택적으로 규폐증, 석면증, 베릴리아증, 산업용 인쇄 화학물질, 또는 만성 과민성 폐렴), 약물(선택적으로 항생제, 화학요법제, 또는 항부정맥제), 감염(선택적으로 SARS CoV-2, 비정형 폐렴, 폐포자충 폐렴, 결핵, 클라미디아 성병, 또는 호흡기 세포융합 바이러스), 악성종양(선택적으로 림프관성 암종증), 및 소아 ILD(선택적으로 발달 장애, 폐포 형성

결핍 성장 이상, 원인 불명의 영아 병태, 및 폐포 계면활성제 영역과 관련된 ILD)와 관련된 ILD로부터 선택되는 이차 ILD인, 방법.

청구항 35

제31항에 있어서, 심혈관계의 섬유증은 심근 섬유증(선택적으로 간질성 섬유증 또는 대체 섬유증)인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 8월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/238,443호; 및 2022년 4월 26일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/334,923호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다.

[0003] **서열 목록에 관한 진술**

[0004] 본 명세서와 연관된 서열 목록 XML은 XML 파일 포맷으로 제공되며, 이는 본원에 참조로서 본 명세서에 통합된다. 서열 목록 XML을 포함하는 XML 파일의 명칭은 LASS_005_02WO_ST26.xml이다. 해당 XML 파일의 크기는 약 328,887바이트이며, 2022년 8월 15일에 생성되었고, USPTO 특허 센터(USPTO Patent Center)를 통해 전자적으로 제출된다.

[0005] *기술 분야*

[0006] 본 개시는 인간 인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα)에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편 및 관련 조성물에 관한 것으로서, 이는 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 및 다른 질환의 치료 또는 진단을 포함하는 다양한 치료 또는 진단 방법 중 어느 하나에 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0007] *관련 기술의 설명*

[0008] 인터류킨-11(IL-11)은 IL-6 계열의 구성원이며, 만성 염증, 자가면역, 암, 및 다른 질환에서 중요한 역할을 한다. 이는 또한 만성 섬유증 반응의 개시 및 유지에 중요한 역할을 한다. 따라서, IL-11 신호전달 억제제는 염증성 질환, 자가면역 질환, 만성 섬유증 질환, 및 암을 포함하는 다양한 질환을 치료하기 위한 유망한 치료 접근법을 대표한다.

[0009] 개발 중인 예시적인 IL-11 신호전달 억제제는 인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα)에 결합하는 항체를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제9,796,782호; 및 제9,340,618호 참조). 그러나, 증가된 효능 및 최적의 개발가능 특성을 갖는 항-IL-11Rα 항체에 대한 필요성이 당업계에 존재한다.

발명의 내용

[0010] 본 개시의 구현예는 인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα)에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하며, 여기에서 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은:

[0011] **표 A1**로부터 선택되는 상보성 결정 영역 V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열 및 IL-11Rα에 특이적으로 결합하는 이의 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역(V_H); 및

[0012] **표 A1**로부터 선택되는 상보성 결정 영역 V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열 및 IL-11Rα에 특이적으로 결합하는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함한다.

[0013] 일부 구현예에서:

[0014] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 1-3을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 4-6을 포함하거나;

[0015] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 7-9를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 10-12를 포함하거나;

[0016] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 13-15를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 16-18을 포함하거나;

[0017] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 19-21을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 22-24를 포함하거나;

[0018] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 25-27을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 28-30을 포함하거나;

[0019] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 31-33을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 34-36을 포함하거나;

[0020] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 34-39를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 40-42를 포함하거나;

[0021] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 43-45를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 46-48을 포함하거나;

[0022] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 49-51을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 52-54를 포함하거나;

[0023] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 55-57을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 58-60을 포함하거나;

[0024] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 61-63을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 64-66을 포함하거나;

[0025] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 67-69를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 70-72를 포함하거나;

[0026] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 73-75를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 76-78을 포함하거나;

[0027] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 79-81을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 82-84를 포함하거나;

[0028] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 85-87을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 88-90을 포함하거나;

[0029] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 91-93을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 94-96을 포함하거나;

[0030] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 97-99를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 100-102를 포함하거나;

[0031] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 103-105를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 106-108을 포함하거나;

[0032] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 109-111을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 112-114를 포함하거나;

[0033] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 115-117을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 118-120을 포함하거나;

[0034] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 121-123을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 124-126을 포함하거나;

[0035] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 127-129를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 130-132를 포함하거나;

[0036] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 133-135를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 136-138을 포함하거나;

[0037] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 139-141을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 142-144를 포함하거나;

[0038] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 145-147을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 148-150을 포함하거나;

[0039] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 151-153을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 154-156을 포함하거나;

[0040] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 157-159를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 160-162를 포함하거나;

[0041] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 163-165를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 166-168을 포함하거나;

[0042] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 169-171을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 172-174를 포함하거나;

[0043] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 175-177을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 178-180을 포함하거나;

[0044] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 181-183을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 184-186을 포함하거나;

[0045] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 187-189를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 190-192를 포함한다.

[0046] 일부 구현예에서, V_H는 **표 A2**로부터 선택되는 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하되, 선택적으로 V_H는 프레임워크 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변경을 갖는다. 일부 구현예에서, V_L는 **표 A2**로부터 선택되는 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하되, 선택적으로 V_L는 프레임워크 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변경을 갖는다.

[0047] 특정 구현예에서:

[0048] V_H는 서열번호 193과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 194와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0049] V_H는 서열번호 195와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 196과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0050] V_H는 서열번호 197과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 198과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0051] V_H는 서열번호 199와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 200과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0052] V_H는 서열번호 201과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 202와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0053] V_H는 서열번호 203과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 204와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0054] V_H는 서열번호 205와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 206과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0055] V_H는 서열번호 207과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 208과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0056] V_H는 서열번호 209와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 210과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0057] V_H는 서열번호 211과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 212와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0058] V_H는 서열번호 213과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 214와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0059] V_H는 서열번호 215와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 216과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0060] V_H는 서열번호 217과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 218과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0061] V_H는 서열번호 219와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 220과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0062] V_H는 서열번호 221과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 222와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0063] V_H는 서열번호 223과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 224와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0064] V_H는 서열번호 225와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 226과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0065] V_H는 서열번호 227과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 228과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0066] V_H는 서열번호 229와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 230과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0067] V_H는 서열번호 231과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 232와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0068] V_H는 서열번호 233과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 234와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0069] V_H는 서열번호 235와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 236과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0070] V_H는 서열번호 237과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 238과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0071] V_H는 서열번호 239와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 240과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0072] V_H는 서열번호 241과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 242와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0073] V_H는 서열번호 243과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 244와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0074] V_H는 서열번호 245와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 246과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0075] V_H는 서열번호 247과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 248과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0076] V_H는 서열번호 249와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 250과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0077] V_H는 서열번호 251과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 252와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0078] V_H는 서열번호 253과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 254와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0079] V_H는 서열번호 255와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 256과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다.

[0080] 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 IL-11Rα(**표 B1** 참조)에 결합한다. 특정 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 IL-11Rα의 피브로넥틴 도메인 III, 또는 대략적으로 서열번호 257의 잔기 112-219에 결합한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음의 특성 중 하나 이상을 갖는다:

[0081] 약 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 또는 30 pM 미만의 인간 IL-11Rα에 대한 결합 친화도, 및 선택적으로 TS7 및 8E2 항체의 결합 친화도에 비해 인간 IL-11Rα에 대한 증가된 결합 친화도를 갖고/갖거나; IL-11Rα와 IL-11 사이의 결합 및/또는 신호전달 활성을 길항하고, 선택적으로 TS7 및 8E2 항체의 효능에 비해 IL-11 신호전달 길항제로서 증가된 효능을 갖고/갖거나; 선택적으로 세포 기반 검정에서 IL-11Rα/gp130 이량체화 또는 복합체 형성을 감소시키고/시키거나; 선택적으로 TS7 및 8E2 항체에 비해 상대적으로 V_LCDR3에서 N-결합 당질화를 감소시킨다.

[0082] 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgA(하위 클래스 IgA1 및 IgA2 포함), IgD, IgE, IgG(하위 클래스 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 포함), 또는 IgM Fc 도메인, 선택적으로 인간 Fc 도메인, 또는 이의 하이브리드 및/또는 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 높은 효과기 기능을 갖는 IgG Fc 도메인, 선택적으로 IgG1 또는 IgG3 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 낮은 효과기 기능을 갖는 IgG Fc 도메인, 선택적으로 IgG2 또는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 선택적으로 **표 F1**로부터 선택되는, 인간 IgG1 또는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다.

[0083] 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론 항체이다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 항체를 포함하며, 여기에서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S228P 돌연변이(EU 넘버링)를 갖는 인간 IgG4 Fc 도메인을 포함하는 인간화 단클론 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fv 단편, 단쇄 Fv(scFv) 폴리펩티드, 아드넥틴, 항칼린, 앱타머, 아비머, 카멜리드 항체, 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin), 미니바디, 나노바디, 및 유니바디로부터 선택된다.

[0084] 본원에 기술된 바와 같은 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오티드(들), 단리된 폴리뉴클레오티드(들)를 포함하는 발현 벡터(들), 및 벡터(들)를 포함하는 단리된 숙주 세포(들) 또한

본원에 포함된다.

[0085] 특정 구현예는 본원에 기술된 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 항체 또는 항원 결합 단편에 대해 단백질 기준으로 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%의 순도를 가지며, 실질적으로 응집체- 및 엔도톡신-무함유이다. 일부 구현예에서, 조성물은 선택적으로 V_LCDR3 서열에서, (선택적으로 TS7 및 8E2 항체에 비해) N-결합된 당질화의 감소되거나 검출 불가능한 이종성을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 멸균된, 주사가능한 용액이며, 선택적으로 정맥내, 근육내, 피하, 또는 복강내 투여에 적합하다.

[0086] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 포함되며, 방법은 본원에 기술된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 IL-11-연관 또는 IL-11-매개 질환 또는 병태이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 소모성 질환, 골 질환, 또는 섬유증이다.

[0087] 일부 구현예에서, 질환은 암, 선택적으로 IL-11Rα 및/또는 IL-11을 발현하거나 과발현하는 암이며, 여기에서, 암은 선택적으로 IL-11Rα/IL-11-의존성 성장, 부착, 이동, 침윤, 및/또는 화학저항을 나타낸다. 일부 구현예에서, 암은 골암, 전립선암, 흑색종(예를 들어, 전이성 흑색종), 췌장암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 중피종, 백혈병(예를 들어, 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 재발성 급성 골수성 백혈병, 유모 세포 백혈병, 급성 림프구성 백혈병), 림프종(예를 들어, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종), 간종(간세포 암종), 육종, B-세포 악성종양, 유방암, 난소암, 대장암, 신경교종, 다형성 교모세포종, 수막종, 뇌하수체선종, 전정 신경초종, 원발성 CNS 림프종, 원시 신경외배엽 종양(수모세포종), 신장암(예를 들어, 신세포 암종), 방광암, 자궁암, 식도암, 뇌암, 두경부암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 및 위암 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 전이성 암, 선택적으로 뼈로 전이된 전이성 암이다.

[0088] 특정 구현예에서, 염증성 질환은 기도 또는 폐 염증(예를 들어, 염증성 폐 질환), 천식, 비염, 만성 폐쇄성 폐 장애(COPD), 피부염, 건선, 간염, 위 염증, 과민성 장 증후군(IBS), 궤양성 대장염, 크론병, 대장염, 게실염, 홍반성 루푸스, 신염, 파킨슨병, 다발성 경화증(MS), 알츠하이머병, 관절염, 류마티스 관절염, 패혈증, 감염-유도 염증, 죽상경화증 및 혈관염과 같은 심혈관 질환, 당뇨병, 및 통풍 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0089] 특정 구현예에서, 자가면역 질환은 관절염(류마티스 관절염, 반응성 관절염), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 건선, 염증성 장 질환(IBD), 궤양성 대장염, 크론병, 뇌척수염, 포도막염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 인슐린 의존성 당뇨병, 애디슨병, 복강병, 만성 피로 증후군, 자가면역 간염, 자가면역 탈모증, 강직성 척추염, 섬유근통, 심상성 천포창, 쇼그렌 증후군, 가와사키병, 갑상선기능항진증/그라브병, 갑상선기능저하증/하시모토병, 자궁내막증, 피부경화증, 악성 빈혈, 굿파스처 증후군, 길랑-바레 증후군, 베게너병, 사구체신염, 재생불량성 빈혈(다중 수혈 재생불량성 빈혈 환자 포함), 발작성 야간 혈색소뇨증, 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반증, 자가면역 용혈성 빈혈, 에반 증후군, 인자 VIII 억제제 증후군, 전신 혈관염, 피부근염, 다발근염, 류마티스열, 자가면역 림프구증식 증후군(ALPS), 자가면역 수포성 유사천포창, 파킨슨병, 유육종증, 백반증, 원발성 담즙성 간경변, 및 자가면역 심근염 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0090] 일부 구현예에서, 소모성 질환은 악액질, 선택적으로 암 또는 신부전과 연관된 악액질, 및 근감소증 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0091] 일부 구현예에서, 골 질환은 화학요법, 호르몬 절제, 및 호르몬 억제를 포함하는, 암 또는 암 요법과 연관된 골다공증(폐경 후 골다공증 포함), 골 골절, 골 파제트병, 및 골 재흡수/손상으로부터 선택된다.

[0092] 일부 구현예에서, 섬유증은 폐, 심혈관계, 간, 뇌, 관절(선택적으로 무릎, 엉덩이, 발목, 발 관절, 어깨, 팔꿈치, 손목, 손 관절, 또는 척추 척추뼈), 장, 피부, 신장, 간, 갑상선, 골수, 후복막, 및 눈의 섬유증으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 폐의 섬유증은 섬유흉, 폐 섬유증(선택적으로 낭성 섬유증 또는 간질성 폐 질환(ILD)), 상염색체 열성 유전 질환(선택적으로 헤르만스키-푸디악 증후군), 및 방사선 유도 폐 손상으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, ILD는 선택적으로, 특발성 폐 섬유증(IPF), 박리성 간질 폐렴(DIP), 급성 간질 폐렴(AIP) 또는 함만-리치 증후군, 비특이적 간질 폐렴(NSIP), 호흡기 세기관지염-연관 간질성 폐 질환(RB-ILD), 잠복성 조직화 폐렴(COP), 및 림프성 간질 폐렴(LIP)으로부터 선택되는, 특발성 ILD이다. 특정 구현예에서, ILD는 선택적으로, 결합 조직 및 자가면역 질환(선택적으로 유육종증, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 다발근염, 피부근염, 또는 항합성효소 증후군), 흡입 물질(선택적으로 규폐증, 석면증, 베릴리아증, 산업용 인쇄 화학물질, 또는 만성 과민성 폐렴), 약물(선택적으로 항생제, 화학요법제, 또는 항부정맥제), 감염

(선택적으로 SARS CoV-2, 비정형 폐렴, 폐포자충 폐렴, 결핵, 클라미디아 성병, 또는 호흡기 세포융합 바이러스), 악성종양(선택적으로 림프관성 암종증), 및 소아 ILD(선택적으로 발달 장애, 폐포 형성 결핍 성장 이상, 원인 불명의 영아 병태, 및 폐포 계면활성제 영역과 관련된 ILD)와 관련된 ILD로부터 선택되는, 이차 ILD이다.

[0093] 일부 구현예에서, 심혈관계의 섬유증은 심근 섬유증(예를 들어, 간질성 섬유증 또는 대체 섬유증)이다.

도면의 간단한 설명

[0094] **도 1a-1b**는 공여자 1(**1a**) 및 공여자 2(**1b**)로부터의 폐 조직의 전체 외관을 도시한다.

도 2a-2b는 공여자 1(**2a**, 상단 흉막하, 하단 중앙) 및 공여자 2(**2b**, 상단 흉막하, 하단 중앙)로부터의 섬유증 폐 조직의 헤마톡실린 및 에오신 염색을 나타낸다. PCLS 조직 코어에 인접한 조직에 대해 염색을 수행하였다. 대표적인 개요 사진이 도시되어 있다.

도 3a-3b는 공여자 1(**3a**) 및 공여자 2(**3b**)로부터의 미치료(중간) 및 LPS 치료된 정밀 절단 폐 슬라이스(PCLS)의 조직 생존력을 도시한다. LDH 방출은 Triton-용해 대조군(100%로 설정됨)에 대한 %로서 제공된다. 막대는 평균 ± SD를 나타내며, 여기에서 점은 기술적 재현을 나타낸다(각각 2개의 PCLS를 갖는 복제 웰). 공여자 2(**3b**)의 경우, 측정 전에 이중 웰의 상청액을 모았다. 영역 1은 흉막하이고, 영역 2는 중앙이다.

도 4a-4b는 공여자 1(**4a**) 및 공여자 2(**4b**)로부터의 LPS 치료된 PCLS에서의 IL-1β 상향조절을 나타낸다. PCLS 용해물 중 IL-1β를 ELISA로 결정하고 해당 조직의 총 단백질 농도에 대해 정규화하였다. 데이터는 평균 ± SD로서 도시된다. 각 조건에 대해, 측정 전에 (각각 2개의 PCLS를 갖는) 이중 웰로부터의 용해물을 모았다. 영역 1은 흉막하이고, 영역 2는 중앙이다.

도 5는 모든 공여자 및 영역에 걸쳐 PRO-C6으로 평가된 VI형 콜라겐 형성을 나타낸다. 영역 1은 흉막하이고, 영역 2는 중앙이다. 데이터는 미치료(배지) 대조군에 대한 백분율로서 제시되고, 각 공여자로부터의 각 영역(총 12개)으로부터의 3회 복제에 대한 개별 데이터 포인트로서 도시되며, 이는 중앙값 및 사분위수 범위의 표시와 함께 도시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] 본 개시는 인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα), 특히 에피토프 특이성 및 개선된 특성을 갖는 항체에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편에 관한 것이다. 이러한 개선된 특성의 예는 IL-11Rα에 대한 증가된 결합 친화도, 인터류킨-11(IL-11) 신호전달 억제제/길항제로서 증가된 효능, 및 예를 들어, 잠재적 N-결합된 당질화 부위에서의 이질성 감소로 인한, 증가된 제조 균질성과 같은 개선된 개발 가능성을 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 IL-11Rα에 결합할 수 있고, IL-11Rα가 이의 리간드 IL-11과 결합하는 것을 차단하고, 하류 세포 신호 전달 및 생물학적 효과를 억제할 수 있는 특이적 인간화 항체 및 이의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-IL-11Rα 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11Rα 길항제 또는 억제제이다.

[0096] 본원에 기술된 IL-11Rα 길항제 항체는 IL-11 신호전달과 연관되거나 이에 의해 매개되는 질환 및 병태를 포함하는 암, 자가면역 질환, 및 염증성 질환과 같은 다양한 질환 및 병태의 치료 및 예방에 유용하다. 따라서, 일부 구현예는 IL-11 활성 또는 이의 비정상적인 발현과 연관된 것들을 포함하는, 질환 및 병태의 진단, 평가 및 치료를 위한, 항-IL-11Rα 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도에 관한 것이다.

[0097] 본 개시의 실시는, 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 당업계의 바이러스학, 면역학, 미생물학, 분자 생물학 및 재조합 DNA 기술의 종래의 방법을 사용할 것이며, 이들 중 다수는 예시의 목적으로 아래에 기술된다. 이러한 기술은 문헌에 충분히 기술되어 있다. 예를 들어, *Current Protocols in Molecular Biology* or *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y.(2009); Ausubel 등, *Short Protocols in Molecular Biology*, 제3판, Wiley & Sons, 1995; Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd Edition, 2001); Maniatis 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (1982); *DNA Cloning: A Practical Approach*, vol. I & II (D. Glover 편); *Oligonucleotide Synthesis* (N. Gait 편, 1984); *Nucleic Acid Hybridization* (B. Hames & S. Higgins 편, 1985); *Transcription and Translation* (B. Hames & S. Higgins 편, 1984); *Animal Cell Culture* (R. Freshney 편, 1986); Perbal, *A Practical Guide to Molecular Cloning* (1984) 및 다른 유사한 참고문헌을 참조한다.

[0098] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "일", "하나" 및 "그

"는 그 내용이 명백하게 달리 언급하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다.

[0099] "약"은 기준 수량, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이에 대해 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1%만큼 많이 변동하는 수량, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이를 의미한다.

[0100] 용어 "항원"은 항체와 같은 선택적 결합제에 의해 결합될 수 있고, 추가적으로 해당 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 생산하기 위해 동물에 사용될 수 있는 분자 또는 분자의 일 부분을 지칭한다. 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항원"은 적절한 조건 하에서, 물질에 대한 면역 반응을 유도하고 해당 면역 반응의 산물과 반응할 수 있는 물질을 포함한다. 예를 들어, 항원은 항체(체액성 면역 반응) 또는 감작된 T 림프구(T 헬퍼 또는 세포 매개 면역 반응), 또는 둘 모두에 의해 인식될 수 있다. 항원은 가용성 물질, 예컨대 독소 및 외래 단백질, 또는 미립자, 예컨대 박테리아 및 조직 세포일 수 있지만; 항원 결정인자(에피토프)로서 알려진 단백질 또는 다당류 분자의 부분만이 항체 또는 림프구 상의 특이적 수용체와 결합한다. 보다 광범위하게, 용어 "항원"은 물질이 면역원성인지의 여부에 관계없이, 항체가 결합하거나 항체를 필요로 하는 임의의 물질을 포함한다. 이러한 항원에 대해, 항체는 임의의 면역 반응과 독립적으로 재조합 방법에 의해 식별될 수 있다.

[0101] "길항제"는 다른 제제 또는 분자의 생리학적 작용에 간섭하거나 그렇지 않으면 이를 감소시키는 제제(예를 들어, 항체)를 지칭한다. 일부 경우, 길항제는 다른 제제 또는 분자에 특이적으로 결합한다. 전체 및 부분 길항제가 포함된다.

[0102] "작용제"는 다른 제제 또는 분자의 생리학적 작용을 증가시키거나 향상시키는 제제(예를 들어, 항체)를 지칭한다. 일부 경우, 작용제는 다른 제제 또는 분자에 특이적으로 결합한다. 전체 및 부분 작용제가 포함된다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 비-자연 발생 아미노산뿐만 아니라 아미노산 유사체 및 모방체 모두를 의미하도록 의도된다. 자연 발생 아미노산은 단백질 생합성 동안 사용되는 20 (L)-아미노산뿐만 아니라, 예를 들어 4-하이드록시프롤린, 하이드록시리신, 데스모신, 이소데스모신, 호모시스테인, 시트룰린 및 오르니틴과 같은 다른 것들을 포함한다. 비-자연 발생 아미노산은, 예를 들어 당업자에게 공지된 (D)-아미노산, 노르류신, 노르발린, p-플루오로페닐알라닌, 에티오닌 등을 포함한다. 아미노산 유사체는 변형된 형태의 자연 및 비-자연 발생 아미노산을 포함한다. 이러한 변형은, 예를 들어 아미노산 상의 화학적 기 및 모이어티의 치환 또는 대체 또는 아미노산의 유도체화를 포함할 수 있다. 아미노산 모방체는, 예를 들어 기준 아미노산의 전하 및 전하 간격 특성과 같은 기능적으로 유사한 특성을 나타내는 유기 구조를 포함한다. 예를 들어, 아르기닌(Arg 또는 R)을 모방하는 유기 구조체는 유사한 분자 공간에 위치하고 자연 발생 Arg 아미노산의 측쇄의 e-아미노기와 동일한 정도의 이동성을 갖는 양전하 모이어티를 가질 것이다. 모방체는 또한 아미노산 또는 아미노산 작용기의 최적의 간격 및 전하 상호작용을 유지하도록 구속된 구조체를 포함한다. 당업자는 어떤 구조가 기능적으로 동등한 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 구성하는지 알고 있거나 이를 결정할 수 있다.

[0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 온전한 다클론 또는 단클론 항체를 포함할 뿐만 아니라, 이의 단편(예컨대, dAb, Fab, Fab', F(ab')2, Fv), 단쇄(scFv), 이의 합성 변이체, 자연 발생 변이체, 요구되는 특이성의 항원 결합 단편을 갖는 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 인간화 항체, 키메라 항체, 및 요구되는 특이성의 항원 결합 부위 또는 단편(에피토프 인식 부위)을 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다. 항체(및 이의 항원 결합 단편)의 소정의 특성 및 특징이 본원에서 보다 상세히 기술된다.

[0105] 항체 또는 항원 결합 단편은 본질적으로 임의의 유형일 수 있다. 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 항체는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 적어도 하나의 에피토프 인식 부위를 통해 면역 관문 분자와 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다.

[0106] 본원에서 사용되는 용어 "항원 결합 단편"은 관심 항원에 결합하는 면역글로불린 중쇄 및/또는 경쇄의 적어도 하나의 CDR을 함유하는 폴리펩티드 단편을 지칭한다. 이와 관련하여, 본원에 기술된 항체의 항원 결합 단편은 표적 분자에 결합하는 항체로부터의 V_H 및 V_L 서열의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR 모두를 포함할 수 있다.

[0107] 항체 및 이의 항원 결합 단편의 결합 특성은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 정량화될 수 있다(Davies 등의

문헌[Annual Rev. Biochem. 59:439-473, 1990] 참조). 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표적 분자, 예를 들어, IL-11Rα 폴리펩티드 또는 이의 에피토프 또는 복합체에, 약 ≤ 10^{-7} M 내지 약 10^{-8} M 또는 이 범위의 평형 해리 상수로, 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 평형 해리 상수는 약 ≤ 10^{-9} M 내지 약 ≤ 10^{-10} M이거나 이 범위이다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (특이적으로 결합하는) 표적 분자에 대해, 약, 적어도 약, 또는 최대 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 또는 50 nM의 친화도(K_D 또는 EC_{50})를 갖는다.

[0108] 폴리펩티드 또는 항체와 같은 분자는, 대체 세포 또는 물질, 또는 에피토프보다 특정 세포, 물질, 또는 특정 에피토프와 더 긴 지속시간 및/또는 더 큰 친화도로 더 자주, 더 빠르게 반응하거나 결합하면, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"을 나타내는 것으로 지칭된다. 항체가 다른 물질 또는 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합능, 더 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로, 예를 들어, 통계적으로 유의한 양만큼 결합하는 경우, 해당 항체는 표적 분자 또는 에피토프에 "특이적으로 결합"하거나 "우선적으로 결합"한다. 통상적으로, 특이적 결합을 나타내는 분자 쌍의 하나의 구성원은, 분자 쌍의 다른 구성원의 특정 공간 및/또는 극성 조직에 특이적으로 결합하고 이에 따라 상보성인, 표면 상의 영역, 또는 공동을 갖는다. 따라서, 쌍의 구성원은 서로 특이적으로 결합하는 특성을 갖는다. 예를 들어, 특이적 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 다른 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합능으로, 더 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로 특이적 에피토프에 결합하는 항체이다. 또한, 이러한 정의를 이해함으로써, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체(또는 모이어티 또는 에피토프)가 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 결합하지 않을 수 있음을 이해할 것이다. 해당 용어는, 예를 들어, 항체가 다수의 항원에 의해 운반되는 특정 에피토프에 특이적인 경우에도 적용 가능하며, 이러한 경우 항원 결합 단편 또는 도메인을 운반하는 특이적 결합 구성원은 에피토프를 운반하는 다양한 항원에 결합할 수 있으며; 예를 들어, 공통 에피토프를 공유하는 다수의 종으로부터의 다수의 상이한 형태의 표적 항원에 교차 반응성일 수 있다.

[0109] 면역학적 결합은 일반적으로 면역글로불린 분자와 면역글로불린이 특이적인 항원 사이에서 발생하는 유형의 비공유 상호작용을 지칭하며, 예를 들어, 비제한적인 예시로서, 정전기, 이온성, 친수성 및/또는 소수성 유발인자 또는 반발, 입체력, 수소 결합, 반 데르 발스 힘, 및 다른 상호작용의 결과로서 발생한다. 면역학적 결합 상호작용의 강도 또는 친화도는 해당 상호작용의 해리 상수(K_D)의 관점에서 표현될 수 있으며, 여기에서 더 낮은 K_D는 더 큰 친화도를 나타낸다. 선택된 폴리펩티드의 면역학적 결합 특성은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 정량화될 수 있다. 이러한 방법 중 하나는 항원 결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 단계를 수반하며, 여기에서 이들 비율은 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화도, 및 양 방향으로의 속도에 동일하게 영향을 미치는 기하학적 파라미터에 따라 달라진다. 따라서, "온(on) 속도 상수"($K_{온}$) 및 "오프(off) 속도 상수"($K_{오프}$) 둘 모두는 농도 및 결합과 해리의 실제 속도를 계산함으로써 결정될 수 있다. $K_{오프}/K_{온}$의 비율은 친화도와 관련되지 않은 모든 파라미터를 취소시킬 수 있으므로, 해리 상수(K_D)와 동일하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친화도"는 2개의 제제의 가역적 결합에 대한 평형 상수를 포함하고, K_D 또는 EC_{50}으로서 표현된다. 에피토프에 대한 항체의 친화도와 같은 리간드에 대한 결합 단백질의 친화도는, 예를 들어, 약 100 나노몰(nM) 내지 약 0.1 nM, 약 100 nM 내지 약 1 피코몰(pM), 또는 약 100 nM 내지 약 1 펨토몰(fM)일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결합능(avidity)"은 희석 후 해리에 대한 2개 이상의 제제의 복합체의 저항을 지칭한다. 일부 구현예에서, 친화도는 본원에 개시된 바와 같은 항체 또는 항-IL-11Rα 항체와 같은 제제의 농도를 지칭하는 반수 최대 유효 농도(EC_{50})의 관점에서 발현되며, 이는 특정 노출 시간 후 베이스라인과 최대 사이의 절반 사이로 반응을 유도한다. EC_{50}은 항체의 효능의 척도로서 통상적으로 사용된다.

[0110] 항체는 당업자에게 공지된 다양한 기술 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Harlow 및 Lane의 문헌[Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988]을 참조한다. 관심 폴리펩티드에 특이적인 단클론 항체는, 예를 들어, Kohler 및 Milstein의 문헌[Eur. J. Immunol. 6:511-519, 1976], 및 이에 대한 개선 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 인간 항체를 발현시키기 위해 마우스와 같은 유전자이식 동물을 이용하는 방법이 포함된다. 예를 들어, Neuberger 등의 문헌[Nature Biotechnology 14:826, 1996]; Lonberg 등의 문헌[Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101, 1994]; 및 Lonberg 등의 문헌

[Internal Review of Immunology 13:65-93, 1995]을 참조한다. 특정 예는 REGENEREX®를 사용하는 VELOCIMMUNE® 플랫폼을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제6,596,541호 참조).

[0111] 항체는 또한 파지 디스플레이 또는 효모 디스플레이 라이브러리의 사용에 의해 생성되거나 식별될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제7,244,592호; Chao 등의 문헌[Nature Protocols. 1:755-768, 2006] 참조). 이용 가능한 라이브러리의 비제한적인 예는 인간 항체 레퍼토리의 구조적 다양성이 7개의 중쇄 및 7개의 경쇄 가변 영역 유전자로 표시되는 인간 조합 항체 라이브러리(Human Combinatorial Antibody Library, HuCAL)와 같은 클로닝된 라이브러리 또는 합성 라이브러리를 포함한다. 이들 유전자의 조합은 마스터 라이브러리에서 49개의 프레임워크를 생성한다. 이들 프레임워크에 대해 고도로 가변적인 유전자 카세트(CDR = 상보성 결정 영역)를 중첩시킴으로써, 광범위한 인간 항체 레퍼토리가 재현될 수 있다. 또한, 경쇄 가변 영역, 중쇄 CDR-3, 중쇄 CDR-1의 다양성을 암호화하는 합성 DNA, 및 중쇄 CDR-2의 다양성을 암호화하는 합성 DNA를 암호화하는 인간 공여자 유래 단편으로 설계된 인간 라이브러리가 포함된다. 사용하기에 적합한 다른 라이브러리는 당업자에게 명백할 것이다.

[0112] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 항체 및 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄 CDR 세트를 각각 포함하며, 이는 CDR에 대한 지지를 제공하고 서로에 대한 CDR의 공간 관계를 정의하는 중쇄 및 경쇄 프레임워크 영역(FR) 세트 사이에 개재된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR 세트"는 중쇄 또는 경쇄 V 영역의 3개의 초가변 영역을 지칭한다. 중쇄 또는 경쇄의 N-말단으로부터 진행하면, 이들 영역은 각각 "CDR1", "CDR2", 및 "CDR3"으로 표시된다. 따라서, 항원 결합 부위는 중쇄 및 경쇄 V 영역 각각으로부터 CDR 세트를 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. 단일 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3)을 포함하는 폴리펩티드는 본원에서 "분자 인식 단위"로서 지칭된다. 다수의 항원-항체 복합체의 결정학적 분석은, CDR의 아미노산 잔기가 결합된 항원과 광범위한 접촉을 형성하며, 여기에서 가장 광범위한 항원 접촉은 중쇄 CDR3과 광범위한 접촉을 형성함을 입증하였다. 따라서, 분자 인식 단위는 항원 결합 부위의 특이성을 주로 담당한다.

[0113] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FR 세트"는 중쇄 또는 경쇄 V 영역의 CDR 세트의 CDR을 프레임화하는 4개의 측부 아미노산 서열을 지칭한다. 일부 FR 잔기는 결합된 항원과 접촉할 수 있지만; FR은 주로 V 영역을 항원 결합 부위, 특히 CDR에 바로 인접한 FR 잔기 내로 폴딩시키는 것을 담당한다. FR 내에서, 특정 아미노 잔기 및 특정 구조적 특징부는 매우 고도로 보존된다. 이와 관련하여, 대부분의 V 영역 서열은 약 90개의 아미노산 잔기의 내부 이황화 루프를 함유한다. V 영역이 결합 부위 내로 폴딩될 경우, CDR은 항원 결합 표면을 형성하는 돌출 루프 모티프로서 디스플레이된다. 대체적으로, 정확한 CDR 아미노산 서열에 관계없이, 특정 "정규" 구조로 CDR 루프의 폴딩된 형상에 영향을 미치는 FR의 보존된 구조적 영역이 존재한다는 것이 인식된다. 또한, 특정 FR 잔기는 항체 중쇄 및 경쇄의 상호작용을 안정화시키는 비공유 도메인간 접촉에 참여하는 것으로 알려져 있다.

[0114] 면역글로불린 가변 도메인의 구조 및 위치는 Kabat, E. A. 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest. 제4판, US Department of Health and Human Services. 1987] 및 이의 업데이트 버전으로부터 결정될 수 있다.

[0115] 또한, "단클론" 항체가 포함되며, 이는 단클론 항체가 에피토프의 선택적 결합에 관여하는 아미노산(자연 발생 및 비-자연 발생)으로 구성되는 균질한 항체 집단을 지칭한다. 단클론 항체는 매우 특이적이며, 단일 에피토프에 대해 유도된다. 용어 "단클론 항체"는 온전한 단클론 항체 및 전장 단클론 항체를 포함할 뿐만 아니라, 이의 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')2, Fv), 단쇄(scFv), 이의 합성 변이체, 항원 결합 부분을 포함하는 융합 단백질, 인간화 단클론 항체, 키메라 단클론 항체, 및 요구되는 특이성 및 에피토프에 결합하는 능력을 갖는 항원 결합 단편(에피토프 인식 부위)을 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다. 이는 항체의 공급원 또는 항체의 제조 방식(예를 들어, 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현, 유전자이식 동물)과 관련하여 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 해당 용어는 "항체"의 정의 하에 전술한 전체 면역글로불린뿐만 아니라 단편 등을 포함한다.

[0116] 단백질분해 효소 파파인은 IgG 분자를 우선적으로 절단하여 여러 단편을 제공하며, 이 중 2개(F(ab) 단편)는 각각 온전한 항원 결합 부위를 포함하는 공유 이종이량체를 포함한다. 효소 펩신은 IgG 분자를 절단하여 항원 결합 부위 둘 모두를 포함하는 F(ab')2 단편을 포함하는, 여러 단편을 제공할 수 있다. 특정 구현예에 따른 용도를 위한 Fv 단편은 IgM의 우선적인 단백질분해 절단에 의해, 그리고 드물게는 IgG 또는 IgA 면역글로불린 분자의 절단에 의해 생산될 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로, Fv 단편은 당업계에 공지된 재조합 기술을 사용하여 유래된다. Fv 단편은 천연 항체 분자의 항원 인식 및 결합 능력의 대부분을 보유하는 항원 결합 부위를 포함하

는 비공유 VH::VL 이종이량체를 포함한다(Inbar 등의 문헌[PNAS USA. 69:2659-2662, 1972]; Hochman 등의 문헌[Biochem. 15:2706-2710, 1976]; 및 Ehrlich 등의 문헌[Biochem. 19:4091-4096, 1980]). 일부 구현예에서, Fv는 다른 수단, 예를 들어, 적어도 하나의 이황화 결합의 혼입에 의해 안정화된다(Wφrn & Pluckthun의 문헌[J. Mol. Biol. 305, 989-1010, 2001]).

[0117] 특정 구현예에서, 단쇄 Fv(scFV) 항체가 고려된다. 예를 들어, Kappa 바디(Ill 등의 문헌[Prot. Eng. 10:949-57, 1997]); 미니바디(Martin 등의 문헌[EMBO J 13:5305-9, 1994]); 디아바디(Holliger 등의 문헌[PNAS 90: 6444-8, 1993]); 또는 야누신(Traunecker 등의 문헌[EMBO J 10: 3655-59, 1991]; 및 Traunecker 등의 문헌[Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52, 1992])는, 원하는 특이성을 갖는 항체의 선택과 관련하여, 본 출원의 교시에 따르는 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[0118] 단쇄 Fv(scFv) 폴리펩티드는 펩티드 암호화 링커에 의해 연결된 VH- 및 VL-암호화 유전자를 포함하는 유전자 융합으로부터 발현되는 공유 결합된 VH::VL 이종이량체이다. Huston 등의 문헌 [PNAS USA. 85(16):5879-5883, 1988]. 자연적으로 응집되지만 화학적으로 분리된 경쇄 및 중쇄 폴리펩티드 사슬을 항체 V 영역으로부터 항원 결합 부위의 구조와 실질적으로 유사한 3차원 구조 내로 폴딩된 scFv 분자로 변환하기 위한 화학 구조를 식별하기 위한 다수의 방법이 기술된 바 있다. 예를 들어, Huston 등의 미국 특허 제5,091,513호 및 제5,132,405호; 및 Ladner 등의 미국 특허 제4,946,778호를 참조한다.

[0119] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 "디아바디"의 형태이다. 디아바디는 폴리펩티드의 다량체이며, 각각의 폴리펩티드는 면역글로불린 경쇄의 결합 영역을 포함하는 제1 도메인 및 면역글로불린 중쇄의 결합 영역을 포함하는 제2 도메인을 포함하고(여기에서 2개의 도메인은 (예를 들어, 펩티드 링커에 의해) 연결되지만 서로 연관되어 항원 결합 부위를 형성할 수 없음): 항원 결합 부위는 다량체 내의 하나의 폴리펩티드의 제1 도메인과 다량체 내의 다른 폴리펩티드의 제2 도메인의 결합에 의해 형성된다(WO94/13804). 항체의 dAb 단편은 VH 도메인으로 이루어진다(Ward 등의 문헌[Nature 341:544-546, 1989]). 디아바디 및 다른 다가 또는 다중특이적 단편은, 예를 들어 유전자 융합에 의해 작제될 수 있다(WO94/13804; 및 Holliger 등의 문헌[PNAS USA. 90:6444-6448, 1993] 참조).

[0120] CH3 도메인에 연결된 scFv를 포함하는 미니바디 또한 포함된다(Hu 등의 문헌[Cancer Res. 56:3055-3061, 1996]). Ward 등의 문헌[Nature. 341:544-546, 1989]; Bird 등의 문헌[Science. 242:423-426, 1988]; Huston 등의 문헌[PNAS USA. 85:5879-5883, 1988]; PCT/US92/09965; WO94/13804; 및 Reiter 등의 문헌[Nature Biotech. 14:1239-1245, 1996]을 참조한다.

[0121] 이중특이적 항체가 사용될 경우, 이들은 종래의 이중특이적 항체일 수 있으며, 이는 다양한 방식(Holliger 및 Winter의 문헌[Current Opinion Biotechnol. 4:446-449, 1993]), 예를 들어 화학적으로 또는 하이브리도마로부터 제조될 수 있거나, 전술한 이중특이적 항체 단편 중 어느 하나일 수 있다.

[0122] 이중특이적 전체 항체와는 대조적으로, 이중특이적 디아바디는 또한 대장균에서 쉽게 구성되고 발현될 수 있기 때문에 특히 유용할 수 있다. 적절한 결합 특이성을 갖는 디아바디(및 항체 단편과 같은 많은 다른 폴리펩티드)는 라이브러리로부터의 파지 디스플레이(WO94/13804)를 사용하여 용이하게 선택될 수 있다. 디아바디의 하나의 아암이, 예를 들어, 항원 X에 대해 유도된 특이성으로 일정하게 유지되어야 하는 경우, 다른 아암이 가변되고 적절한 특이성의 항체가 선택되는 라이브러리가 제조될 수 있다. 이중특이적 전체 항체는 노브-인투-홀(knobs-into-holes) 조작(Ridgeway 등의 문헌[Protein Eng. 9:616-621, 1996])을 포함하는 다수의 방법(Brinkman 및 Kontermann의 문헌[mAbs 9:182-212, 2017])에 의해 제조될 수 있다.

[0123] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 UniBody®의 형태이다. UniBody®는 힌지 영역이 제거된 IgG4 항체이다(GenMab Utrecht, The Netherlands; 또한, 예를 들어 US20090226421호 참조). 이러한 항체 기술은 현재의 소형 항체 포맷보다 더 긴 치료 윈도우를 예상하여 안정적이고 더 작은 항체 포맷을 생성한다. IgG4 항체는 불활성으로 간주되며, 따라서 면역계와 상호작용하지 않는다. 완전한 인간 IgG4 항체는 항체의 힌지 영역을 제거하여 상응하는 온전한 IgG4(GenMab, Utrecht)에 비해 구별되는 안정성 특성을 갖는 절반 분자 단편을 수득함으로써 변형될 수 있다. IgG4 분자의 절반화는 동족 항원(예를 들어, 질환 표적)에 결합할 수 있는 UniBody® 상에 단 하나의 영역만을 남기며, 따라서 UniBody®는 표적 세포 상의 단 하나의 부위에만 1가로 결합한다. 특정 암 세포 표면 항원의 경우, 이러한 1가 결합은 동일한 항원 특이성을 갖는 2가 항체를 사용할 경우 나타나는 바와 같은 암 세포의 성장을 자극하지 않을 수 있으며, 따라서 UniBody® 기술은 종래의 항체 치료에 불응성일 수 있는 일부 유형의 암에 대한 치료 옵션을 제공할 수 있다. UniBody®의 작은 크기는 일부 형태의 암을 치료할 경우 큰 이점일 수 있으며, 보다 큰 고형 종양에 비해 분자의 더 양호한 분포를 가능

하게 하며 잠재적으로 효능을 증가시킬 수 있다.

[0124] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체 및 항원 결합 단편은 나노바디의 형태이다. 나노바디는 단일 유전자에 의해 암호화되고, 거의 모든 원핵 및 진핵 숙주, 예를 들어 대장균(미국 특허 제6,765,087호 참조), 곰팡이(예를 들어, 아스페르길루스 또는 트리코피마) 및 효모(예를 들어, 사카로미세스(Saccharomyces), 클루이베로미세스(Kluyveromyces), 한세눌라(Hansenula) 또는 피키아(Pichia)(미국 특허 제6,838,254호 참조))에서 효율적으로 생산된다. 생산 공정은 확장 가능하고, 나노바디의 수 킬로그램 양이 생산된 바 있다. 나노바디는 장기 저장 수명을 갖는 즉시 사용 가능한 용액으로서 제형화될 수 있다. 나노클론 방법(WO 06/079372 참조)은 B 세포의 자동화된 고 처리량 선택에 기초하여 원하는 표적에 대한 나노바디를 생성하기 위한 독점적 방법이다.

[0125] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 앱타머의 형태이다(예를 들어, Ellington 등의 문헌[Nature. 346, 818-22, 1990]; 및 Tuerk 등의 문헌[Science. 249, 505-10, 1990] 참조, 본원에 참조로서 통합됨). 앱타머의 예는 핵산 앱타머(예를 들어, DNA 앱타머, RNA 앱타머) 및 펩티드 앱타머를 포함한다. 핵산 앱타머는 대체적으로 소분자, 단백질, 핵산, 심지어 세포, 조직 및 유기체와 같은 다양한 분자 표적에 결합하도록 시험관 내 선택의 반복 라운드 또는 동등한 방법, 예컨대 SELEX(지수 농축에 의한 리간드의 전신적 진화)를 통해 조작된 핵산 종을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 참조로서 통합되는 미국 특허 제6,376,190호; 및 제6,387,620호를 참조한다.

[0126] 펩티드 앱타머는 일반적으로 양 말단에서 단백질 스캐폴드에 부착된 가변 펩티드 루프를 포함하며, 이는 일반적으로 펩티드 앱타머의 결합 친화도를 항체의 결합 친화도에 근접하는 수준(예를 들어, 나노몰 범위)으로 증가시키는 이중 구조적 구속체이다. 소정의 구현예에서, 가변 루프 길이는 약 10-20개의 아미노산(해당 범위 내의 모든 정수를 포함함)으로 구성될 수 있으며, 스캐폴드는 양호한 용해도 및 호환성 특성을 갖는 임의의 단백질을 포함할 수 있다. 소정의 예시적인 구현예는 박테리아 단백질 티오레독신-A를 스캐폴드 단백질로서 활용하며, 여기에서 가변 루프는 환원 활성 부위(야생 단백질 중 -Cys-Gly-Pro-Cys- 루프) 내에 삽입되고, 2개의 시스테인 측쇄는 이황화 가교를 형성할 수 있다. 펩티드 앱타머를 식별하는 방법은, 예를 들어, 본원에 참조로서 통합되는 미국 출원 제2003/0108532호에 기술되어 있다, 펩티드 앱타머 선택은 효모 2-하이브리드 시스템을 포함하는, 당업계에 공지된 상이한 시스템을 사용하여 수행될 수 있다.

[0127] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 아비머(avimer)의 형태이다. 아비머는 시험관 내 엑손 셔플링 및 파지 디스플레이를 사용하여 조작된 다량체 결합 단백질 또는 펩티드를 지칭한다. 다수의 결합 도메인이 연결됨으로써, 단일 에피토프 면역글로불린 도메인에 비해 더 큰 친화도 및 특이성을 야기한다. 예를 들어, 본원에 참조로서 통합되는 Silverman 등의 문헌[Nature Biotechnology. 23:1556-1561, 2005]; 미국 특허 제7,166,697호; 및 미국 특허 출원 제2004/0175756호, 제2005/0048512호, 제2005/0053973호, 제2005/0089932호 및 제2005/0221384호를 참조한다.

[0128] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 아드넥틴(adnectin)의 형태이다. 아드넥틴은 인간 피브로넥틴으로부터 유래된 표적화된 생물학적 제제의 클래스를 지칭하며, 이는 다른 단백질에 자연적으로 결합하는 풍부한 세포외 단백질이다. 예를 들어, 본원에 참조로서 통합되는 미국 특허 출원 제2007/0082365호; 제2008/0139791호; 및 제2008/0220049호를 참조한다. 아드넥틴은 일반적으로 천연 피브로넥틴 백본뿐만 아니라 인간 피브로넥틴의 특정 부분의 다수의 표적화 도메인으로 구성된다. 표적화 도메인은 아드넥틴이 IL-11Rα 폴리펩티드 또는 이의 에피토프를 특이적으로 인식할 수 있도록 조작될 수 있다.

[0129] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 안티칼린(anticalin)의 형태이다. 안티칼린은 일반적으로 인간 리포칼린으로부터 합성되는 항체 모방체 클래스이며, 이는 구조적으로 강성인 프레임워크에 의해 지지되는 초가변 루프 영역을 갖는 결합 단백질의 패밀리를 지칭한다. 예를 들어, 미국 특허 출원 제2006/0058510호를 참조한다. 안티칼린은 일반적으로 약 20 kDa의 크기를 갖는다. 안티칼린은 4개의 펩티드 루프 및 부착된 α-나선에 의해 쌍으로 연결된 8개의 역평행 β-가닥(안정적인 β-배럴 스캐폴드)에 의해 형성된 배럴 구조를 특징으로 할 수 있다. 특정 양태에서, 특이적 결합을 달성하기 위한 형태 다양화는 초가변 루프 영역(들)에서 이루어진다. 예를 들어, 본원에 참조로서 통합되는 Skerra의 문헌[FEBS J. 275:2677-83, 2008]을 참조한다.

[0130] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 설계된 안키린(ankyrin) 반복 단백질(DARPin)의 형태이다. DARPin는 약물 발견 및 약물 개발에서 표적 결합에 대해 항체보다 이점을 제공할 수 있는 비-면역글로불린 단백질의 클래스를 포함한다. 다른 용도 중에서, DARPin는 작은 크기 및 높은 안정성을 포함하는 이들의 유리한 분자 특성으로 인해, 생체 내 이미징 또는 독소 또는 다른 치료 페이로드의 전달에 이상적으로

적합하다. 박테리아에서의 저비용 생산 및 다수의 표적 특이적 DARPin의 신속한 생성으로 인해 DARPin 접근법은 약물 발견에 유용하다. 또한, DARPin는 다중특이적 포맷으로 용이하게 생성될 수 있으며, 효과기 DARPin을 특정 기관에 표적화하거나 여러 DARPin로 구성된 하나의 분자로 다수의 수용체를 표적화할 수 있는 가능성을 제공한다. 예를 들어, 본원에 참조로서 통합되는, Stumpp 등의 문헌[Curr Opin Drug Discov Devel. 10:153-159, 2007]; 미국 특허 출원 제2009/0082274호; 및 PCT/EP2001/10454를 참조한다.

[0131] 또한, 카멜리드 및 상어로부터의 항체와 같은 중쇄 이량체가 포함된다. 카멜리드 및 상어 항체는 (경쇄를 갖지 않는) V-유사 및 C-유사 도메인의 2개의 사슬의 동종이량체 쌍을 포함한다. 카멜리드의 중쇄 이량체 IgG의 V_H는 경쇄와 소수성 상호작용을 할 필요가 없기 때문에, 일반적으로 경쇄와 접촉하는 중쇄의 영역은 카멜리드에서 친수성 아미노산 잔기로 변경된다. 중쇄 이량체 IgG의 VH 도메인은 VHH 도메인으로 지칭된다. 상어 Ig-NAR은 하나의 가변 도메인(V-NAR 도메인으로 지칭됨) 및 5개의 C-유사 불변 도메인(C-NAR 도메인)의 동종이량체를 포함한다.

[0132] 카멜리드에서, 항체 레퍼토리의 다양성은 VH 또는 VHH 영역에서의 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3에 의해 결정된다. 카멜리드 VHH 영역의 CDR3은 길이가 평균 16개 아미노산인 비교적 긴 길이를 특징으로 한다(Muyldermans 등의 문헌[1994, Protein Engineering 7(9): 1129]). 이는 많은 다른 종의 항체의 CDR3 영역과 대조적이다. 예를 들어, 마우스 VH의 CDR3은 평균 9개 아미노산의 길이를 갖는다. 카멜리드의 가변 영역의 생체내 다양성을 유지하는 카멜리드-유래 항체 가변 영역의 라이브러리는, 예를 들어, 2005년 2월 17일 자로 공개된 미국 특허 출원 Ser. 제20050037421호에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0133] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된다. 이러한 구현예는 비-인간 종 유래의 면역글로불린 및 인간 면역글로불린의 구조 및/또는 서열에 기초한 분자의 나머지 면역글로불린 구조로부터 유래된 항원 결합 부위를 갖는, 재조합 기술을 사용하여 일반적으로 제조되는 키메라 분자를 지칭한다. 항원 결합 부위는 불변 도메인 상에 융합된 완전 가변 도메인 또는 가변 도메인 내의 적절한 프레임워크 영역 상에 이식된 CDR(전체 또는 부분)만을 포함할 수 있다. 에피토프 결합 부위는 야생형이거나 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 이는 인간 개체에서 면역원으로서 불변 영역을 제거하지만, 외래 가변 영역에 대한 면역 반응의 가능성은 남아 있다(LoBuglio 등의 문헌[PNAS USA 86:4220-4224, 1989]; Queen 등의 문헌[PNAS USA. 86:10029-10033, 1988]; Riechmann 등의 문헌[Nature. 332:323-327, 1988]). 항체의 인간화를 위한 예시적인 방법은 미국 특허 제7,462,697호에 기술된 방법을 포함한다.

[0134] 또 다른 접근법은 인간 유래 불변 영역을 제공하는 것뿐만 아니라 가변 영역을 변형시켜 인간 형태에 가능한 한 가깝게 이들을 재형성하는 것에 초점을 맞추고 있다. 중쇄 및 경쇄 둘 모두의 가변 영역은 문제의 에피토프에 반응하여 다변화되고, 주어진 종에서 비교적 보존되고 CDR에 대해 스캐폴드를 제공하는 것으로 추정되는 4개의 프레임워크 영역(FR)이 측면에 위치된, 결합 능력을 결정하는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 함유하는 것으로 알려져 있다. 비인간 항체가 특정 에피토프에 대해 제조될 경우, 가변 영역은 변형될 인간 항체에 존재하는 FR 상에 비인간 항체로부터 유래된 CDR을 이식함으로써 "재형성"되거나 "인간화"될 수 있다. 다양한 항체에 대한 이러한 접근법의 적용은 Sato 등의 문헌[Cancer Res. 53:851-856, 1993]; Riechmann 등의 문헌[Nature 332:323-327, 1988]; Verhoeyen 등의 문헌[Science 239:1534-1536, 1988]; Kettleborough 등의 문헌[Protein Engineering. 4:773-3783, 1991]; Maeda 등의 문헌[Human Antibodies Hybridoma 2:124-134, 1991]; Gorman 등의 문헌[PNAS USA. 88:4181-4185, 1991]; Tempest 등의 문헌[Bio/Technology 9:266-271, 1991]; Co 등의 문헌[PNAS USA. 88:2869-2873, 1991]; Carter 등의 문헌[PNAS USA. 89:4285-4289, 1992]; 및 Co 등의 문헌[J Immunol. 148:1149-1154, 1992]에 기술되어 있다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 모든 CDR 서열(예를 들어, 마우스 항체로부터의 6개의 CDR을 모두 함유하는 인간화 마우스 항체)을 보존한다. 일부 구현예에서, CDR 서열 중 일부만이 비인간 항체로부터 이식된다(Bowers 등의 문헌[J. Biol. Chem. 288:7688-7696, 2013]). 특정 구현예에서, 인간화 항체는 원래 항체에 대해 변경된 하나 이상의 CDR(1, 2, 3, 4, 5, 6개)을 가지며, 이는 원래 항체로부터 하나 이상의 CDR로부터 "유래된" 하나 이상의 CDR로도 지칭된다.

[0135] 특정 구현예에서, 항체는 "키메라" 항체이다. 이와 관련하여, 키메라 항체는 상이한 항체의 이종 Fc 부분에 작동 가능하게 연결되거나 그렇지 않으면 융합된 항체의 항원 결합 단편으로 구성된다. 특정 구현예에서, Fc 도메인 또는 이종 Fc 도메인은 인간 기원이다. 특정 구현예에서, Fc 도메인 또는 이종 Fc 도메인은 마우스 기원이다. 다른 구현예에서, 이종 Fc 도메인은 IgA(하위 클래스 IgA1 및 IgA2를 포함함), IgD, IgE, IgG(하위 클래스 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함함), 및 IgM을 포함하는, 부모 항체와 상이한 Ig 클래스로부터 유래될 수 있다. 추가의 구현예에서, 이종 Fc 도메인은 상이한 Ig 클래스 중 하나 이상으로부터의 CH2

및 CH3 도메인으로 구성될 수 있다. 인간화 항체와 관련하여 전술한 바와 같이, 키메라 항체의 항원 결합 단편은 본원에 기술된 항체의 CDR 중 하나 이상(예를 들어, 본원에 기술된 항체의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR)을 포함할 수 있거나, 전체 가변 도메인(VL, VH 또는 둘 모두)을 포함할 수 있다.

[0136] 용어 "결합"은, 예를 들어, 염 가교 및 물 가교와 같은 상호작용을 포함하는, 공유, 정전기, 소수성, 및 이온성 및/또는 수소-결합 상호작용으로 인한, 두 분자 사이의 직접적인 결합을 지칭한다.

[0137] "암호화 서열"은 유전자의 폴리펩티드 산물에 대한 암호화에 기여하는 임의의 핵산 서열을 의미한다. 대조적으로, 용어 "비암호화 서열"은 유전자의 폴리펩티드 산물에 대한 암호화에 직접적으로 기여하지 않는 임의의 핵산 서열을 지칭한다.

[0138] 본 명세서 전반에 걸쳐, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 용어 "포함하는", 또는 "포함하다" 또는 "포함하고"와 같은 이의 변형은 언급된 요소 또는 정수, 또는 요소 또는 정수의 군을 포함한다는 것을 의미하지만, 임의의 다른 요소 또는 정수, 또는 요소 또는 정수의 군의 배제를 의미하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0139] "~로 이루어진"이란, "~로 이루어진"이라는 문구에 선행하는 것이 포함되고 이에 한정된다는 것을 의미한다. 따라서, 문구 "~로 이루어진"은 해당 열거된 요소가 요구되거나 필수적이며, 다른 요소가 존재하지 않을 수 있음을 나타낸다. "~로 본질적으로 이루어진"은 해당 문구에 선행되어 열거된 임의의 요소를 포함한다는 것을 의미하며, 열거된 요소에 대해 본 개시에 명시된 활성 또는 작용을 방해하거나 이에 기여하지 않는 다른 요소로 제한된다. 따라서, 문구 "~로 본질적으로 이루어진"은 해당 열거된 요소가 요구되거나 필수적이지만, 다른 요소는 선택적이며, 해당 열거된 요소의 활성 또는 작용에 실질적으로 영향을 미치는지의 여부에 따라 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있음을 나타낸다.

[0140] 항체의 맥락에서의 용어 "효과기 기능", 또는 "ADCC 효과기 기능"은, 예를 들어, 전통적인 보체 경로의 활성화를 포함하거나 Fc 수용체의 결합을 통한 면역계의 다른 아암과 결합하는 항체의 능력을 지칭한다. 보체 의존성 경로는 주로 C1q와 C1 복합체의 클러스터 항체 Fc 도메인과의 상호작용에 의해 유도된다. 항체 의존성 세포 세포독성(ADCC)은 주로 표적 세포에 자체적으로 결합하는 IgG의 Fc 영역에 결합하는 효과기 세포(자연 살해 세포, 대식세포, 단핵구 및 호산구)의 표면 상의 Fc 수용체(FcR)의 상호작용에 의해 유도된다. Fc 수용체(FcR)는 항체 매개(체액성) 면역 반응을 세포 효과기 기능에 연결하는 주요 면역 조절 수용체이다. FcγR(IgG), FcεRI(IgE), FcαRI(IgA), FcμR(IgM) 및 FcδR(IgD)을 포함하는, 모든 클래스의 면역글로불린에 대한 수용체가 식별되었다. 백혈구에서 발견되는 인간 IgG에 대한 수용체에는 적어도 세 가지 클래스가 존재한다: CD64(FcγRI), CD32(FcγRIIa, FcγRIIb 및 FcγRIIc) 및 CD16(FcγRIIIa 및 FcγRIIIb). FcγRI는 고친화도 수용체(나노몰 범위 K_D)로 분류되는 반면, FcγRII 및 FcγRIII은 저친화도 내지 중간 친화도(마이크로몰 범위 K_D)이다. Fc 결합 시, 신호전달 경로가 촉발되며, 이는 표적 세포의 파괴를 매개하는, 용해 효소, 퍼포린, 그랜자임 및 종양 괴사 인자와 같은 다양한 물질의 분비를 초래한다. ADCC 효과기의 수준은 인간 IgG 아형에 따라 다양하다. 이는 동종형 및 특이적 FcvR에 상이하지만, 요약하면, ADCC 효과기 기능은 인간 IgG1 및 IgG3에 대해 "높음"이고, IgG2 및 IgG4에 대해 "낮음"이다.

[0141] 용어 "엔도톡신이 없는" 또는 "실질적으로 엔도톡신이 없는"은 대체적으로 최대한 미량의 엔도톡신, 및 바람직하게는 검출 불가능한 양의 엔도톡신(예를 들어, 대상체에게 임상적으로 유해한 생리학적 효과를 갖지 않는 양)을 함유하는 조성물, 용매, 및/또는 혈관에 관련된다. 엔도톡신은 박테리아, 일반적으로 그람 음성 박테리아와 같은 특정 미생물과 관련된 독소이지만, 엔도톡신은 *리스테리아 모노사이토게네스*(*Listeria monocytogenes*)와 같은 그람 양성 박테리아에서 발견될 수 있다. 가장 흔한 엔도톡신은 다양한 그람 음성 박테리아의 외막에서 발견되는 지질다당류(LPS) 또는 지질 올리고당류(LOS)이며, 이는 질환을 유발하는 이들 박테리아의 능력에서 중심 병원성 특징을 나타낸다. 인간에서의 소량의 엔도톡신은 다른 유해한 생리학적 효과 중에서도 발열, 혈압 저하, 및 염증 및 응고 활성화를 야기할 수 있다.

[0142] 따라서, 약학적 생산에서, 약물 생성물 및/또는 약물 용기로부터 엔도톡신의 대부분 또는 전부를 제거하는 것이 종종 바람직하며, 그 이유는 심지어 소량이라도 인간에게 부작용을 야기할 수 있기 때문이다. 대부분의 엔도톡신을 분해하기 위해서는 일반적으로 300° C를 초과하는 온도가 요구되기 때문에, 발열원 제거 오븐이 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 주사기 또는 바이알과 같은 일차 포장 재료를 기준으로, 250° C의 유리 온도와 30분의 유지 시간의 조합은 종종 엔도톡신 수준의 3 로그 단위 감소를 달성하기에 충분하다. 본원에 기술된 바와 같이, 그리고 당업계에 공지된 바와 같이, 예를 들어 크로마토그래피 및 여과 방법을 포함하여, 엔도

독신을 제거하는 다른 방법이 고려된다.

[0143] 엔도톡신은 당업계에 공지된 통상적인 기술을 사용하여 검출될 수 있다. 예를 들어, 투구게(horseshoe crab)로부터의 혈액을 이용하는 리물러스 아메바세포 용해물(Limulus Amoebocyte Lysate) 검정은 엔도톡신의 존재를 검출하기 위한 매우 민감한 검정이다. 이러한 시험에서, 매우 낮은 수준의 LPS는 해당 반응을 증폭시키는 강력한 효소 캐스케이드로 인해 리물러스 용해물의 검출 가능한 응고를 야기할 수 있다. 엔도톡신은 또한, 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA)에 의해 정량화될 수 있다. 실질적으로 엔도톡신이 없는 경우, 엔도톡신 수준은 활성 화합물의 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.08, 0.09, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 EU/mg 미만일 수 있다. 통상적으로, 1 ng 지질다당류(LPS)는 약 1 내지 10 EU에 해당한다.

[0144] 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 T 세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 결정인자, 바람직하게는 폴리펩티드 결정인자를 포함한다. 에피토프는 항체에 의해 결합된 항원의 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 에피토프 결정인자는 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설포닐과 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 기를 포함하고, 특정 구현예에서 특정 3차원 구조적 특성 및/또는 특정 전하 특성을 가질 수 있다. 에피토프는 항원, 예를 들어 IL-11Rα 폴리펩티드의 일차 구조와 관련하여 연속적이거나 비연속적일 수 있다. 특정 구현예에서, 에피토프는 본원에 기술된 참조 서열(예를 들어, **표 B1** 참조) 또는 표적 분자의 약, 적어도 약, 또는 최대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 연속 아미노산(즉, 선형 에피토프) 또는 비연속 아미노산(즉, 입체 에피토프)을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다.

[0145] "에피토프"는 결합 단백질의 가변 영역 결합 포켓과 상호작용하는, 결합 상호작용을 형성할 수 있는 항원 또는 다른 거대분자의 부분을 포함한다. 이러한 결합 상호작용은 CDR의 하나 이상의 아미노산 잔기와의 분자간 접촉으로서 나타날 수 있다. 항원 결합은 CDR3 또는 CDR3 쌍을 포함할 수 있다. 에피토프는 선형 펩티드 서열(즉, "연속적")일 수 있거나, 비연속 아미노산 서열(즉, "입체적" 또는 "불연속적")로 구성될 수 있다. 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 서열을 인식할 수 있으므로; 에피토프는 하나 이상의 구별되는 아미노산 서열을 정의할 수 있다. 결합 단백질에 의해 인식되는 에피토프는 당업자에게 공지된 펩티드 맵핑 및 서열 분석 기술에 의해 결정될 수 있다. "암호성(cryptic) 에피토프" 또는 "암호성 결합 부위"는 변형되지 않은 폴리펩티드 내에서 노출되지 않거나 인식으로부터 실질적으로 보호되지만, 변성되거나 단백질분해된 폴리펩티드의 결합 단백질에 의해 인식될 수 있는 단백질 서열의 에피토프 또는 결합 부위이다. 변형되지 않은 폴리펩티드 구조에서 노출되지 않거나 부분적으로만 노출되는 아미노산 서열은 잠재적인 암호성 에피토프이다. 에피토프가 노출되지 않거나 부분적으로만 노출되는 경우, 이는 폴리펩티드의 내부에 매립되어 있을 가능성이 있다. 후보 암호성 에피토프는, 예를 들어, 변형되지 않은 폴리펩티드의 3차원 구조를 검사함으로써 식별될 수 있다.

[0146] 용어 "반수 최대 유효 농도" 또는 "EC_{50}"은 일정한 특정 노출 시간 후 베이스라인과 최대 사이의 절반에서 반응을 유도하는, 본원에 기술된 바와 같은 제제(예를 들어, 항체)의 농도를 지칭하며; 따라서, 등급화된 투여량 반응 곡선의 EC_{50}은 이의 최대 효과의 50%가 관찰되는 화합물의 농도를 나타낸다. EC50은 또한 생체 내에서 최대 효과의 50%를 수득하는 데 필요한 혈장 농도를 나타낸다. 유사하게, "EC_{90}"은 제제 또는 조성물의 최대 효과의 90%가 관찰되는 해당 제제 또는 조성물의 농도를 지칭한다. "EC_{90}"은 "EC_{50}" 및 Hill 기울기로부터 계산될 수 있거나, 당업계의 통상적인 기술을 사용하여, 데이터로부터 직접적으로 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제(예를 들어, 항체)의 EC_{50}은 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 또는 500 nM 미만이다. 일부 구현예에서, 제제는 약 1 nM 이하의 EC_50 값을 갖는다.

[0147] "면역 반응"은 세포 및 상완골, 선천성 및 적응성 면역계의 반응을 포함하는, 면역계로부터 기원하는 임의의 면역학적 반응을 의미한다. 예시적인 세포 면역 세포는, 예를 들어 림프구, 대식세포, T 세포, B 세포, NK 세포, 호중구, 호산구, 수지상 세포, 비만 세포, 단핵구, 및 이들의 모든 하위 집합을 포함한다. 세포 반응은, 예를 들어, 효과기 기능, 사이토카인 방출, 식균작용, 사멸세포제거(efferocytosis), 전위, 수송, 증식, 분화, 활성화, 억제, 세포-세포 상호작용, 세포자멸사 등을 포함한다. 상완골 반응은, 예를 들어 IgG, IgM, IgA, IgE, 반응 및 이들의 상응하는 효과기 기능을 포함한다.

[0148] 항체와 같은 제제의 "반감기"는, 유기체의 혈청 또는 조직 내로의 투여 시점에서의 해당 활성에 비해, 또는 임의의 다른 정의된 시점에 비해, 해당 제제가 이의 약리학적, 생리학적, 또는 다른 활성의 절반을 상실하는 데 걸리는 시간을 지칭할 수 있다. "반감기"는 또한, 유기체의 혈청 또는 조직 내로 투여되는 시점에서의 제제의 양 또는 농도에 비해, 또는 임의의 다른 정의된 시점에서의 제제의 양 또는 농도에 비해, 해당 제제의 양 또는 농도가 유기체의 혈청 또는 조직 내로 투여되는 시작량의 절반만큼 감소되는 데 걸리는 시간을 지칭할 수 있다. 반감기는 혈청 및/또는 임의의 하나 이상의 선택된 조직에서 측정될 수 있다.

[0149] 용어 "조절" 및 "변경"은, 일반적으로 대조군에 비해 통계적으로 유의하거나 생리학적으로 유의한 양 또는 정도의 "증가", "향상" 또는 "자극"뿐만 아니라 "감소", "저감", 또는 "억제"를 포함한다. "증가된", "자극된" 또는 "향상된" 양은 통상적으로 "통계적으로 유의한" 양이며, 이는, 조성물이 없거나(예를 들어, 제제가 없음) 대조군 조성물에 의해 생성된 양에 대해, 1.1, 1.2, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100배 또는 그 이상(예를 들어, 500배, 1000배)(예를 들어, 전술한 수 사이의 모든 범위를 포함함, 예를 들어, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8배 등)의 증가를 포함할 수 있다. "감소된" 또는 "저감된" 또는 "억제된" 양은 통상적으로 "통계적으로 유의한" 양이며, 이는, 조성물이 없거나(예를 들어, 제제가 없음) 대조군 조성물에 의해 생성된 양에 대해 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18% , 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(예를 들어, 전술한 수 사이의 모든 정수 및 범위를 포함함)의 감소를 포함할 수 있다. 비교 및 "통계적으로 유의한" 양의 예가 본원에 기술된다.

[0150] 용어 "폴리펩티드", "단백질" 및 "펩티드"는 상호교환적으로 사용되며, 임의의 특정 길이로 한정되지 않는 아미노산의 중합체를 의미한다. 용어 "효소"는 폴리펩티드 또는 단백질 촉매를 포함한다. 이러한 용어는 미리스토일화, 황산화, 당질화, 인산화 및 신호 서열의 첨가 또는 결실과 같은 변형을 포함한다. 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 아미노산의 하나 이상의 사슬을 의미하며, 여기에서 각각의 사슬은 펩티드 결합에 의해 공유 결합된 아미노산을 포함하고, 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 천연 단백질의 서열을 갖는, 비공유 및/또는 펩티드 결합에 의해 함께 공유적으로 연결된 복수의 사슬을 포함할 수 있으며, 즉 자연 발생 및 구체적으로 비-재조합 세포에 의해 생산되거나 유전적으로 조작된 단백질 또는 재조합 세포이고, 천연 단백질의 아미노산 서열을 갖는 분자, 또는 천연 서열의 하나 이상의 아미노산의 결실, 첨가 및/또는 치환을 갖는 분자를 포함한다. 소정의 구현예에서, 폴리펩티드는 하나 이상의 재조합 DNA 분자를 포함하는 재조합 세포에 의해 생산된 "재조합" 폴리펩티드이며, 이는 통상적으로 이종 폴리뉴클레오티드 서열 또는 달리 세포에서 발견되지 않을 폴리뉴클레오티드 서열의 조합으로 만들어진다.

[0151] 용어 "폴리뉴클레오티드" 및 "핵산"은 mRNA, RNA, cRNA, cDNA, 및 DNA를 포함한다. 해당 용어는 통상적으로 적어도 10개 염기 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태, 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 변형 형태를 지칭한다. 해당 용어는 DNA의 단일 및 이중 가닥 형태를 포함한다. 용어 "단리된 DNA" 및 "단리된 폴리뉴클레오티드" 및 "단리된 핵산"은 특정 종의 총 게놈 DNA 없이 단리된 분자를 지칭한다. 따라서, 폴리펩티드를 암호화하는 단리된 DNA 분절은 하나 이상의 코딩 서열을 함유하지만 DNA 분절이 수득되는 종의 총 게놈 DNA로부터 실질적으로 단리되거나 이로부터 정제되지 않는 DNA 분절을 지칭한다. 또한, 폴리펩티드를 암호화하지 않는 비암호화 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 프라이머, 프로브, 올리고뉴클레오티드)가 포함된다. 또한, 예를 들어, 발현 벡터, 바이러스 벡터, 플라스미드, 코스미드, 파지미드, 파지, 바이러스 등을 포함하는 재조합 벡터가 포함된다.

[0152] 추가의 암호화 또는 비암호화 서열은 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드 내에 존재할 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없으며, 폴리뉴클레오티드는 다른 분자 및/또는 지지 물질에 연결될 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 따라서, 폴리뉴클레오티드 또는 발현 가능한 폴리뉴클레오티드는 암호화 서열 자체의 길이에 관계없이 다른 서열, 예를 들어 발현 조절 서열과 조합될 수 있다.

[0153] "발현 조절 서열"은 핵산, 또는 상응하는 아미노산, 예컨대 프로모터, 리더, 인핸서, 인트론, RNA에 대한 인식 모티프, 또는 DNA 결합 단백질, 폴리아데닐화 신호, 종결자, 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 분비 신호, 세포하 국소화 신호 등의 조절 서열을 포함하며, 이는 숙주 세포에서 코딩 서열의 전사 또는 번역, 또는 세포하, 또는 세포 위치에 영향을 미칠 수 있다. 예시적인 발현 조절 서열은 Goeddel의 문헌[Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)]에 기술되어 있다.

[0154] "프로모터"는 세포에서 RNA 중합효소에 결합하고 하류(3' 방향) 코딩 서열의 전사를 개시할 수 있는 DNA 조절 영역이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 프로모터 서열은 전사 개시 부위에 의해 이의 3' 말단에서 경계를 이루고 상류(5' 방향)로 연장되어 백그라운드 상에서 검출 가능한 수준에서 전사를 개시하는 데 필요한 최소 수의 염기 또는 요소를 포함한다. 전사 개시 부위(뉴클레아제 S1과의 맵핑에 의해 편리하게 정의됨)는 프로모터 서열뿐만 아니라 RNA 중합효소의 결합을 담당하는 단백질 결합 도메인(컨센서스 서열) 내에서 발견될 수 있다. 진핵생물 프로모터는 종종 "TATA" 박스 및 "CAT" 박스를 함유할 수 있지만, 항상 그렇지는 않다. 원핵 프로모터는 -10 및 -35 컨센서스 서열 이외에 샤인-달가노(Shine- Dalgarno) 서열을 함유한다.

[0155] 다양한 상이한 공급원으로부터의 구성적, 유도성 및 억제성 프로모터를 포함하는 다수의 프로모터가 당업계에 공지되어 있다. 대표적인 공급원은, 예를 들어, 바이러스, 포유류, 곤충, 식물, 효모, 및 박테리아 세포 유형을 포함하며, 이들 공급원으로부터의 적절한 프로모터는, 온라인으로 공개적으로 이용 가능한 서열에 기초하여, 또는 예를 들어 ATCC뿐만 아니라 다른 상업적 또는 개별 공급원과 같은 보관소로부터 합성적으로 제조될 수 있다. 프로모터는 단방향(즉, 일 방향으로 전사를 개시함) 또는 양방향(즉, 3' 또는 5' 방향으로 전사를 개시함)일 수 있다. 프로모터의 비제한적인 예는, 예를 들어 T7 박테리아 발현 시스템, pBAD(araA) 박테리아 발현 시스템, 거대세포바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터를 포함한다. 유도성 프로모터는 Tet 시스템(미국 특허 제5,464,758호 및 제5,814,618호), Ecdysone 유도성 시스템(No 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93 (8): 3346-3351]); T-REXTM 시스템(Invitrogen Carlsbad, CA), LacSwitch®(Stratagene, San Diego, CA) 및 Cre-ERT 타목시펜 유도성 재조합효소 시스템(Indra 등의 문헌[Nuc. Acid. Res. (1999) 27 (22): 4324-4327; Nuc. Acid. Res. (2000) 28 (23): e99]; 미국 특허 제7,112,715호; 및 Kramer & Fussenegger의 문헌[Methods Mol. Biol. (2005) 308: 123-144]) 또는 원하는 세포에서의 발현에 적합한 당업계에 공지된 임의의 프로모터를 포함한다.

[0156] "발현성 폴리뉴클레오티드"는 적어도 하나의 코딩 서열 및 선택적으로 적어도 하나의 발현 조절 서열, 예를 들어 전사 및/또는 번역 조절 요소를 포함하고, 대상체의 세포, 예를 들어 세포 내로 도입될 때 암호화된 폴리펩티드를 발현할 수 있는 cDNA, RNA, mRNA 또는 다른 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0157] 발현성 폴리뉴클레오티드를 전달하는 데 사용될 수 있는 다양한 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 헤르페스 바이러스 벡터, 우두 바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터, 및 레트로바이러스 벡터를 포함한다. 일부 경우, 레트로바이러스 벡터는 쥣과 동물 또는 조류 레트로바이러스의 유도체이거나, 렌티바이러스 벡터이다. 단일 외래 유전자가 삽입될 수 있는 레트로바이러스 벡터의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 몰로니 쥣과 백혈병 바이러스(MoMuLV), 하비 쥣과 육종 바이러스(HaMuSV), 쥣과 유방 종양 바이러스(MuMTV), SIV, BIV, HIV 및 루스(Rous) 육종 바이러스(RSV). 다수의 추가적인 레트로바이러스 벡터는 다수의 유전자를 포함할 수 있다. 이들 벡터 모두는 형질도입된 세포가 식별되고 생성될 수 있도록 선택성 마커에 대한 유전자를 전달하거나 포함할 수 있다. 관심 폴리펩티드 서열을 바이러스 벡터에 삽입함으로써, 특정 표적 세포 상의 수용체에 대한 리간드를 암호화하는 다른 유전자와 함께, 예를 들어, 벡터는 표적 특이적으로 만들어질 수 있다. 레트로바이러스 벡터는, 예를 들어 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 삽입함으로써 표적 특이적으로 만들어질 수 있다. 예시적인 표적화는 레트로바이러스 벡터를 표적화하기 위해 항체를 사용함으로써 달성될 수 있다. 당업자는 레트로바이러스 벡터의 표적 특이적 전달을 허용하기 위해 레트로바이러스 게놈 내에 삽입될 수 있는 특이적 폴리뉴클레오티드 서열을 인지하거나, 불필요한 실험 없이 용이하게 확인할 수 있다.

[0158] 특정 구현예에서, 발현 가능한 폴리뉴클레오티드는 변형된 RNA 또는 변형된 mRNA 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, 비-자연 발생 RNA 유사체이다. 특정 구현예에서, 변형된 RNA 또는 mRNA 폴리펩티드는 하나 이상의 변형된 염기 또는 비-천연 염기, 예를 들어 아데닌(A), 구아닌(G), 시토신(C), 티민(T), 및/또는 우라실(U) 이외의 뉴클레오티드 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 변형된 mRNA는 하나 이상의 변형된 또는 비-천연 뉴클레오티드간 결합을 포함한다. 암호화된 치료 폴리펩티드를 전달하기 위한 발현 가능한 RNA 폴리뉴클레오티드는, 예를 들어, Kormann 등의 문헌[Nat Biotechnol. 29:154-7, 2011]; 및 미국 특허 출원 제2015/0111248호; 제2014/0243399호; 제2014/0147454호; 및 제2013/0245104호에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 통합된다.

[0159] 본원에서 언급되는 용어 "단리된" 폴리펩티드 또는 단백질은 대상체 단백질이: (1) 자연에서 통상적으로 발견되는 적어도 일부 다른 단백질이 없거나, (2) 본질적으로 동일한 공급원, 예를 들어 동일한 종으로부터의 다른 단백질이 없거나, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연 상태에서 연관된 폴리뉴클레오티드, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질의 적어도 약 50%로부터 분리되었거나, (5) "단리된 단백질

"이 자연에서 연관되는 단백질의 부분과 (공유 또는 비공유 상호작용에 의해) 연관되지 않거나, (6) 자연에서 연관되지 않은 폴리펩티드와 (공유 또는 비공유 상호작용에 의해) 작동가능하게 연관되거나, (7) 자연 상태에서 본질적으로 발생하지 않는다는 것을 의미한다. 이러한 단리된 단백질은 게놈 DNA, cDNA, mRNA 또는 다른 RNA에 의해 암호화될 수 있으며, 합성 기원, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 특정 구현예에서, 단리된 단백질은 이의 사용(치료적, 진단적, 예방적, 연구적 또는 다른 사용)을 방해할 수 있는 자연 환경에서 발견되는 단백질 또는 폴리펩티드 또는 다른 오염물질을 실질적으로 갖지 않는다.

[0160] 특정 구현예에서, 조성물 중 임의의 주어진 제제(예를 들어, 항체)의 "순도"가 정의될 수 있다. 예를 들어, 소정의 조성물은, 비제한적인 예로서, 화합물을 분리, 식별 및 정량화하기 위해 생화학 및 분석 화학에서 자주 사용되는 공지된 형태의 컬럼 크로마토그래피인 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정될 경우, 단백질 기준 또는 중량 기준으로 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%(전술한 수 사이의 모든 소수 및 범위를 포함함) 순수한 제제를 포함할 수 있다.

[0161] 용어 "참조 서열"은 대체적으로 다른 서열이 비교되는 핵산 코딩 서열, 또는 아미노산 서열을 지칭한다. 본원에 기술된 모든 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 서열은, 명칭에 의해 기술된 것들 및 표 및 서열 목록에 기술된 것들을 포함하여, 참조 서열로서 포함된다.

[0162] 특정 구현예는 본원에 기술된 폴리펩티드(예를 들어, 항체) 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 생물학적 활성인 "변이체" 및 "단편"을 포함한다. "변이체"는 참조 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에 비해 하나 이상의 치환, 첨가, 결실, 및/또는 삽입을 함유한다(예를 들어, 표 및 서열 목록 참조). 변이체 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 바와 같은 참조 서열과 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% , 99% 또는 그 이상의 서열 동일성 또는 유사성 또는 상동성을 갖는 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 해당 참조 서열의 활성을 실질적으로 보유한다. 또한, 실질적으로 해당 참조 서열의 활성을 보유하는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60,70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150개 또는 그 이상의 아미노산 또는 뉴클레오티드의 첨가, 결실, 삽입, 또는 치환으로 이루어지거나 그만큼 참조 서열로부터 상이한 서열이 포함된다. 특정 구현예에서, 추가 또는 결실은 C-말단 및/또는 N-말단 첨가 및/또는 결실을 포함한다.

[0163] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "서열 동일성" 또는 예를 들어 "~과 적어도 50% 동일한 서열"을 포함하는 용어는, 해당 서열이 비교 윈도우에 걸쳐 뉴클레오티드별 기준 또는 아미노산별 아미노산 기준으로 동일한 정도를 지칭한다. 따라서 "서열 동일성 백분율"은 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교하고, 일치하는 위치의 개수를 얻기 위해 두 서열 모두에서 동일한 핵산 염기(예를 들어, A, T, C, G, I) 또는 동일한 아미노산 잔기(예를 들어, Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, His, Asp, Glu, Asn, Gln, Cys 및 Met)가 발생하는 위치의 개수를, 비교 윈도우 내의 위치의 총 개수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 서열 동일성의 백분율을 산출하게 위해, 해당 결과에 100을 곱함으로써 결정된다. 비교 윈도우를 정렬하기 위한 최적의 서열 정렬은 알고리즘의 컴퓨터화된 구현(Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, Genetics Computer Group, 575 Science Drive Madison, Wis., USA)의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA)에 의해 수행되거나, 선택된 다양한 방법 중 어느 하나에 의해 생성된 검사 및 최상의 정렬(즉, 비교 윈도우에 걸쳐 가장 높은 상동성 백분율을 생성하는 정렬)에 의해 수행될 수 있다. 또한, 예를 들어 Altschul 등의 문헌[Nucl. Acids Res. 25:3389, 1997]에 공개된 BLAST 계열 프로그램을 참조할 수 있다.

[0164] 용어 "용해도"는 액체 용매에 용해되고 균질한 용액을 형성하기 위한, 본원에 제공된 제제(예를 들어, 항체)의 특성을 지칭한다. 용해도는 일반적으로 용매의 단위 부피 당 용질의 질량(용매 kg 당 용질 g, dL(100 mL) 당 g, mg/ml 등), 몰 농도, 몰 농도, 몰 분율 또는 다른 유사한 농도 단위에 의한 농도로 표현된다. 용매의 양 당 용해될 수 있는 용질의 최대 평형량은 온도, 압력, pH, 및 용매의 성질을 포함하는 특정 조건 하에서의 해당 용매 중 해당 용질의 용해도이다. 소정의 구현예에서, 용해도는 생리학적 pH, 또는 다른 pH, 예를 들어 pH 5.0, pH 6.0, pH 7.0, pH 7.4, pH 7.6, pH 7.8, 또는 pH 8.0(예를 들어, 약 pH 5 내지 8)에서 측정된다. 소정의 구현예에서, 용해도는 물 또는 생리학적 완충액, 예컨대 PBS 또는 NaCl($NaPO_4$가 있거나 없음) 중에서 측정된다. 특정 구현예에서, 용해도는 비교적 낮은 pH(예를 들어, pH 6.0) 및 비교적 높은 염(예를 들어, 500 mM NaCl 및 10 mM $NaPO_4$) 중에서 측정된다. 특정 구현예에서, 용해도는 혈액 또는 혈청과 같은 생물학적 유체(용매) 중에서 측정된다. 소정의 구현예에서, 온도는 약 실온(예를 들어, 약 20, 21, 22, 23, 24, 25° C) 또

는 약 체온(37° C)일 수 있다. 특정 구현예에서, 제제는 실온 또는 37° C에서 적어도 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/ml의 용해도를 갖는다.

[0165] "대상체" 또는 "이를 필요로 하는 대상체" 또는 "환자" 또는 "이를 필요로 하는 환자"는 인간 대상체과 같은 포유류 대상체를 포함한다.

[0166] "실질적으로" 또는 "본질적으로"는 거의 완전히 또는 완전히, 예를 들어, 일부 주어진 양의 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상을 의미한다.

[0167] "통계적으로 유의한"이란 결과가 우연히 발생했을 가능성이 낮음을 의미한다. 통계적 유의성은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로 사용되는 유의성의 척도는 귀무 가설이 참인 경우, 관찰된 사건이 발생할 빈도 또는 확률인 p-값을 포함한다. 얻어진 p-값이 유의 수준보다 작은 경우, 귀무 가설은 기각된다. 간단한 경우, 유의 수준은 0.05 이하의 p-값으로 정의된다.

[0168] "치료적 반응"은 하나 이상의 치료제의 투여에 기초한 (지속적이건 아니건) 증상의 개선을 지칭한다.

[0169] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료 유효량", "치료 투여량", "예방 유효량", 또는 "진단 유효량"은 투여 후 원하는 생물학적 반응을 유도하는 데 필요한 제제(예를 들어, 항-IL-11Rα 항체, 면역요법제)의 양이다.

[0170] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체(예를 들어, 인간과 같은 포유동물) 또는 세포의 "치료"는 해당 대상체 또는 해당 세포의 자연 경과를 변경하려는 시도로 사용되는 임의의 유형의 개입이다. 치료는 약학적 조성물의 투여를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 병리학적 사건의 개시 또는 병인학적 제제와의 접촉 후에 예방적으로 또는 이후에 수행될 수 있다. 또한, "예방적" 치료가 포함되며, 이는 치료 중인 질환 또는 병태의 진행 속도를 감소시키거나, 질환 또는 병태의 발병을 지연시키거나, 발병의 중증도를 감소시키는 것에 관한 것일 수 있다. "치료" 또는 "예방"은 반드시 질환 또는 병태, 또는 이의 관련 증상의 완전한 근절, 치유, 또는 예방을 나타내는 것은 아니다.

[0171] 용어 "야생형"은 모집단에서 가장 빈번하게 관찰되고 따라서 유전자의 "정상" 또는 "야생형" 형태로 선택적으로 설계된 유전자 또는 유전자 산물(예를 들어, 폴리펩티드)을 지칭한다.

[0172] 본 명세서의 각 실시예는 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 모든 다른 실시예에 준용하여 적용되어야 한다.

[0173] **항-IL-11Rα 항체**

[0174] 특정 구현예는 인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα)에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11Rα가 이의 리간드인 인터류킨 11(IL-11)에 결합하는 것을 조절한다(예를 들어, 방해, 길항, 억제한다). 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상보성 결정 영역 V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(V_H), 및 상보성 결정 영역 V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L)을 특징으로 하거나 이를 포함한다. 예시적인 V_H, V_H CDR1, V_H CDR2, V_H CDR3, V_L, V_L CDR1, V_L CDR2, 및 V_L CDR3 서열이 아래의 **표 A1** 및 **표 A2**에 제공된다.

[표 A1] 예시적인 CDR 서열

설명	서열	서열번호
mAb1		
V_HCDR1	WYSMT	1
V_HCDR2	SIVPSGGHTQYADSVKG	2
V_HCDR3	GPDWGSFDL	3
V_LCDR1	QASQDINNYLN	4
V_LCDR2	DASNLQT	5
V_LCDR3	QQHESQSPT	6
mAb2		
V_HCDR1	WYSMT	7
V_HCDR2	SIVPSGGHTQYADSVKG	8
V_HCDR3	GPDWGSFDL	9
V_LCDR1	QASQDINNYLN	10
V_LCDR2	DASNLQT	11
V_LCDR3	QQHEFQSPT	12
mAb3		
V_HCDR1	WYSMT	13
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	14
V_HCDR3	GPDWGSFDL	15
V_LCDR1	QASQDINNYLN	16
V_LCDR2	DASNLQT	17
V_LCDR3	QQHESQSPT	18
mAb4		
V_HCDR1	WYSMT	19
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	20
V_HCDR3	GPDWGSFDL	21
V_LCDR1	QASQDINNYLN	22
V_LCDR2	DASNLQT	23
V_LCDR3	QQHEFQSPT	24
mAb5		
V_HCDR1	WYSMT	25
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	26
V_HCDR3	GPGWGSFDL	27
V_LCDR1	QASQDINNYLN	28
V_LCDR2	DASNLQT	29
V_LCDR3	QQHESQSPT	30
mAb6		
V_HCDR1	WYSMT	31
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	32
V_HCDR3	GPGWGSFDL	33
V_LCDR1	QASQDINNYLN	34
V_LCDR2	DASNLQT	35
V_LCDR3	QQHEFQSPT	36
mAb7		
V_HCDR1	NYAMS	37
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	38
V_HCDR3	GPGWGSFDL	39
V_LCDR1	QASQDINNYLN	40
V_LCDR2	DASNLQT	41
V_LCDR3	QQHESQSPT	42

[0175]

[0176]

mAb8		
V_HCDR1	SYAMS	43
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	44
V_HCDR3	GPGWGSFDL	45
V_LCDR1	QASQDINNYLN	46
V_LCDR2	DASNLQT	47
V_LCDR3	QQHESQSPT	48
mAb9		
V_HCDR1	WYSMT	49
V_HCDR2	GIVPYGDLTQYADSVKG	50
V_HCDR3	GPGWGSFDL	51
V_LCDR1	QASQDINNYLN	52
V_LCDR2	DASNLQT	53
V_LCDR3	QQHESQSPT	54
mAb10		
V_HCDR1	WYSMT	55
V_HCDR2	SIVAYGDLTQYADSVKG	56
V_HCDR3	GPGWGSFDL	57
V_LCDR1	QASQDINNYLN	58
V_LCDR2	DASNLQT	59
V_LCDR3	QQHESQSPT	60
mAb11		
V_HCDR1	WYSMT	61
V_HCDR2	SIVDYGDLTQYADSVKG	62
V_HCDR3	GPGWGSFDL	63
V_LCDR1	QASQDINNYLN	64
V_LCDR2	DASNLQT	65
V_LCDR3	QQHESQSPT	66
mAb12		
V_HCDR1	WYSMT	67
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	68
V_HCDR3	GPGWYSFDL	69
V_LCDR1	QASQDINNYLN	70
V_LCDR2	DASNLQT	71
V_LCDR3	QQHESQSPT	72
mAb13		
V_HCDR1	WYSMT	73
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	74
V_HCDR3	PEDWGRFDL	75
V_LCDR1	QASQDINNYLN	76
V_LCDR2	DASNLQT	77
V_LCDR3	QQHESQSPT	78
mAb14		
V_HCDR1	WYSMT	79
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYAESVKG	80
V_HCDR3	GPGWGSFDL	81
V_LCDR1	QASQDINNYLN	82
V_LCDR2	DASNLQT	83
V_LCDR3	QQHESQSPT	84
mAb15		
V_HCDR1	WYSMT	85

V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	86
V_HCDR3	GPGWGSFDL	87
V_LCDR1	QASQDINNYLN	88
V_LCDR2	DASNLQT	89
V_LCDR3	QQHETQTFT	90
mAb16		
V_HCDR1	AYSMT	91
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	92
V_HCDR3	GPGWGSFDL	93
V_LCDR1	QASQDINNYLN	94
V_LCDR2	DASNLQT	95
V_LCDR3	QQHESQSFT	96
mAb17		
V_HCDR1	DYSMT	97
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	98
V_HCDR3	GPGWGSFDL	99
V_LCDR1	QASQDINNYLN	100
V_LCDR2	DASNLQT	101
V_LCDR3	QQHESQSFT	102
mAb18		
V_HCDR1	EYSMT	103
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	104
V_HCDR3	GPGWGSFDL	105
V_LCDR1	QASQDINNYLN	106
V_LCDR2	DASNLQT	107
V_LCDR3	QQHESQSFT	108
mAb19		
V_HCDR1	FYSMT	109
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	110
V_HCDR3	GPGWGSFDL	111
V_LCDR1	QASQDINNYLN	112
V_LCDR2	DASNLQT	113
V_LCDR3	QQHESQSFT	114
mAb20		
V_HCDR1	GYSMT	115
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	116
V_HCDR3	GPGWGSFDL	117
V_LCDR1	QASQDINNYLN	118
V_LCDR2	DASNLQT	119
V_LCDR3	QQHESQSFT	120
mAb21		
V_HCDR1	HYSMT	121
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	122
V_HCDR3	GPGWGSFDL	123
V_LCDR1	QASQDINNYLN	124
V_LCDR2	DASNLQT	125
V_LCDR3	QQHESQSFT	126
mAb22		
V_HCDR1	IYSMT	127
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	128
V_HCDR3	GPGWGSFDL	129

[0177]

V_LCDR1	QASQDINNYLN	130
V_LCDR2	DASNLQT	131
V_LCDR3	QQHESQSPT	132
mAb23		
V_HCDR1	KYSMT	133
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	134
V_HCDR3	GPGWGSFDL	135
V_LCDR1	QASQDINNYLN	136
V_LCDR2	DASNLQT	137
V_LCDR3	QQHESQSPT	138
mAb24		
V_HCDR1	LYSMT	139
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	140
V_HCDR3	GPGWGSFDL	141
V_LCDR1	QASQDINNYLN	142
V_LCDR2	DASNLQT	143
V_LCDR3	QQHESQSPT	144
mAb25		
V_HCDR1	MYSMT	145
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	146
V_HCDR3	GPGWGSFDL	147
V_LCDR1	QASQDINNYLN	148
V_LCDR2	DASNLQT	149
V_LCDR3	QQHESQSPT	150
mAb26		
V_HCDR1	NYSMT	151
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	152
V_HCDR3	GPGWGSFDL	153
V_LCDR1	QASQDINNYLN	154
V_LCDR2	DASNLQT	155
V_LCDR3	QQHESQSPT	156
mAb27		
V_HCDR1	PYSMT	157
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	158
V_HCDR3	GPGWGSFDL	159
V_LCDR1	QASQDINNYLN	160
V_LCDR2	DASNLQT	161
V_LCDR3	QQHESQSPT	162
mAb28		
V_HCDR1	RYSMT	163
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	164
V_HCDR3	GPGWGSFDL	165
V_LCDR1	QASQDINNYLN	166
V_LCDR2	DASNLQT	167
V_LCDR3	QQHESQSPT	168
mAb29		
V_HCDR1	SYSMT	169
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	170
V_HCDR3	GPGWGSFDL	171
V_LCDR1	QASQDINNYLN	172
V_LCDR2	DASNLQT	173

[0178]

V_LCDR3	QQHESQSPT	174
mAb30		
V_HCDR1	TYSMT	175
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	176
V_HCDR3	GPGWGSFDL	177
V_LCDR1	QASQDINNYLN	178
V_LCDR2	DASNLQT	179
V_LCDR3	QQHESQSPT	180
mAb31		
V_HCDR1	VYSMT	181
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	182
V_HCDR3	GPGWGSFDL	183
V_LCDR1	QASQDINNYLN	184
V_LCDR2	DASNLQT	185
V_LCDR3	QQHESQSPT	186
mAb32		
V_HCDR1	YYSMT	187
V_HCDR2	SIVPYGDLTQYADSVKG	188
V_HCDR3	GPGWGSFDL	189
V_LCDR1	QASQDINNYL	190
V_LCDR2	DASNLQT	191
V_LCDR3	QQHESQSPT	192

[0179]

[0180] 따라서, 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0181] **표 A1**로부터 선택되는 상보적 결정 영역 V_H CDR1, V_H CDR2, 및 V_H CDR3 서열 및 IL-11Rα에 결합하는 이의 변이체를 포함하는 V_H 서열; 및 **표 A1**로부터 선택되는 상보적 결정 영역 V_L CDR1, V_L CDR2, 및 V_L CDR3 서열 및 IL-11Rα에 결합하는 이의 변이체를 포함하는 V_L 서열.

[0182] 특정 구현예에서, CDR 서열은 다음과 같다:

[0183] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 1-3을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 4-6을 포함하거나;

[0184] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 7-9를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 10-12를 포함하거나;

[0185] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 13-15를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 16-18을 포함하거나;

[0186] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 19-21을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 22-24를 포함하거나;

[0187] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 25-27을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 28-30을 포함하거나;

[0188] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 31-33을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 34-36을 포함하거나;

[0189] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 37-39를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 40-42를 포함하거나;

[0190] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 43-45를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 46-48을 포함하거나;

[0191] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 49-51을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 52-54를 포함하거나;

[0192] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 55-57을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 58-60을 포함하거나;

[0193] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 61-63을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 64-66을 포함하거나;

[0194] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 67-69를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 70-72를 포함하거나;

[0195] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 73-75를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 76-78을 포함하거나;

[0196] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 79-81을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 82-84를 포함하거나;

[0197] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 85-87을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 88-90을 포함하거나;

[0198] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 91-93을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 94-96을 포함하거나;

[0199] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 97-99를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서

열번호 100-102를 포함하거나;

[0200] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 103-105를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 106-108을 포함하거나;

[0201] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 109-111을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 112-114를 포함하거나;

[0202] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 115-117을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 118-120을 포함하거나;

[0203] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 121-123을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 124-126을 포함하거나;

[0204] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 127-129를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 130-132를 포함하거나;

[0205] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 133-135를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 136-138을 포함하거나;

[0206] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 139-141을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 142-144를 포함하거나;

[0207] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 145-147을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 148-150을 포함하거나;

[0208] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 151-153을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 154-156을 포함하거나;

[0209] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 157-159를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 160-162를 포함하거나;

[0210] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 163-165를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 166-168을 포함하거나;

[0211] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 169-171을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 172-174를 포함하거나;

[0212] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 175-177을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 178-180을 포함하거나;

[0213] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 181-183을 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 184-186을 포함하거나;

[0214] V_HCDR1, V_HCDR2, 및 V_HCDR3 서열은 각각 서열번호 187-189를 포함하고, V_LCDR1, V_LCDR2, 및 V_LCDR3 서열은 각각 서열번호 190-192를 포함한다.

[0215] 전술한 CDR에 대한 소형 변이체가 또한 포함된다. 예시적인 변이체는 IL-11Rα에 결합하고 개별 CDR 중 어느 하나 이상, 예를 들어 본원에 기술된 V_H CDR1, V_H CDR2, V_H CDR3, V_L CDR1, V_L CDR2, 및/또는 V_L CDR3 서열 중 어느 하나 이상에서 1, 2, 또는 3개의 총 변경을 갖는다. 예시적인 "변경"은 아미노산 치환, 첨가, 및 결실을 포함한다.

[0216] 예시적인 V_H 및 V_L 서열은 아래 **표 A2**에 제공된다.

[표 A2] 예시적인 폴리펩티드 서열

설명	서열	서열번호
mAb1		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPSGGHTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPDWGSFDLWGRGTLVTVSS	193
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	194
mAb2		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPSGGHTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPDWGSFDLWGRGTLVTVSS	195
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHEFQSPTFGPGTKVDIK	196
mAb3		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPDWGSFDLWGRGTLVTVSS	197
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	198
mAb4		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPDWGSFDLWGRGTLVTVSS	199
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHEFQSPTFGPGTKVDIK	200
mAb5		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	201

[0217]

[0218]

경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	202
mAb6		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	203
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHEFQSPTFGPGTKVDIK	204
mAb7		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	205
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	206
mAb8		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	207
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	208
mAb9		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSGIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	209
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	210
mAb10		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVAYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	211
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	212
mAb11		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVDYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	213
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	214
mAb12		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWYSFDLWGRGTLVTVSS	215
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	216

mAb13		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKPEDWGRFDLWGRGTLVTVSS	217
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	218
mAb14		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	219
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	220
mAb15		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	221
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHETQTPTFGPGTKVDIK	222
mAb16		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	223
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	224
mAb17		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	225
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	226
mAb18		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	227
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	228
mAb19		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	229
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	230
mAb20		

[0219]

[0220]

중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	231
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	232
mAb21		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	233
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	234
mAb22		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMTWVRQAPG KGLEWVSSIVPYGDLTQVADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	235
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	236
mAb23		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	237
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	238
mAb24		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	239
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	240
mAb25		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	241
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	242
mAb26		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	243
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	244
mAb27		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	245

경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	246
mAb28		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	247
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	248
mAb29		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	249
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	250
mAb30		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	251
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	252
mAb31		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	253
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	254
mAb32		
중쇄 가변 영역 (V_H)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVYSMTWVRQAP GKGLEWVSSIVPYGDLTQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGPGWGSFDLWGRGTLVTVSS	255
경쇄 가변 영역 (V_L)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQHESQSPTFGPGTKVDIK	256

[0221]

[0222] 따라서, 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11Rα에 결합하고, **표 A2**로부터 선택되는 V_H 서열 및 상응하는 V_L 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, V_H는 **표 A2**로부터 선택되는 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하되, 예를 들어, V_H는 하나 이상의 프레임워크 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변경을 갖는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, V_L는 **표 A2**로부터 선택되는 서열과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하되, 예를 들어, V_L는 하나 이상의 프레임워크 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변경을 갖는 것을 포함한다.

[0223] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 V_H 및 V_L은 다음과 같다:

[0224] V_H는 서열번호 193과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 194와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0225] V_H는 서열번호 195와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 196과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0226] V_H는 서열번호 197과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 198과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0227] V_H는 서열번호 199와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 200과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0228] V_H는 서열번호 201과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 202와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0229] V_H는 서열번호 203과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 204와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0230] V_H는 서열번호 205와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 206과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0231] V_H는 서열번호 207과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 208과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0232] V_H는 서열번호 209와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 210과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0233] V_H는 서열번호 211과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 212와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0234] V_H는 서열번호 213과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 214와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0235] V_H는 서열번호 215와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 216과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0236] V_H는 서열번호 217과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 218과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0237] V_H는 서열번호 219와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 220과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0238] V_H는 서열번호 221과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 222와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0239] V_H는 서열번호 223과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 224와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0240] V_H는 서열번호 225와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 226과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0241] V_H는 서열번호 227과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 228과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0242] V_H는 서열번호 229와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 230과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0243] V_H는 서열번호 231과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 232와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0244] V_H는 서열번호 233과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 234와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0245] V_H는 서열번호 235와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 236과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0246] V_H는 서열번호 237과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 238과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0247] V_H는 서열번호 239와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 240과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0248] V_H는 서열번호 241과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 242와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0249] V_H는 서열번호 243과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 244와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0250] V_H는 서열번호 245와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 246과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0251] V_H는 서열번호 247과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 248과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0252] V_H는 서열번호 249와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 250과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0253] V_H는 서열번호 251과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 252와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0254] V_H는 서열번호 253과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 254와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나;

[0255] V_H는 서열번호 255와 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, V_L은 서열번호 256과 적어도 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다.

[0256] 또한, IL-Rα에 결합하는 이의 변이체, 예를 들어 전술한 V_H 및/또는 V_L 서열 중 어느 하나 이상의 하나 이상의 프레임워크 영역에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변경을 갖는 변이체가 포함된다. 예시적인 "변경"은 아미노산 치환, 첨가, 및 결실을 포함한다.

[0257] 전술한 바와 같이, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11Rα, 예를 들어 막-결합 IL-11Rα에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 IL-11Rα, 또는 이의 영역 또는 단편에 결합한다. 인간 IL-11Rα의 아미노산 서열은 아래 **표 B1**에 제공된다.

[표 B1] 예시적인 IL-11Rα 서열

명칭	서열	서열번호
인간 IL-11Rα 막 전구체	MSSSCSGLSRVLVAVATALVSASSPCPQAWGPPGVQYGQPGRS VKLCCPGVTAGDPVSWFRDGEPKLLQGPDSGLGHELVLAQADS TDEGTYICQTLDGALGGTVTLQLGYPPARPVVSCQAADYENFS CTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGPWPCPQ DPLGAARCVVHGAEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVSLQSIL RPDPPQGLRVESVPGYPRRLRASWTYPASWPCQPHFLLKFRLQ YRPAQHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAG TWSTWSPEAWGTPSTGTIPKEIPAWGQLHTQPEVEPQVDSPAP PRPSLQPHPRLLDHRDSVEQVAVLASLGILSFLGLVAGALALGL WLRLRRGGKDGSPKPGFLASVIPVDRRPGAPNL	257

[0258]

[0259] 따라서, 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 **표 B1**의 IL-11Rα 서열, 예를 들어 인간 IL-11Rα 서열에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어, 대략적으로 서열번호 257의 잔기 112-219로 이루어진 인간 IL-11Rα의 피브로넥틴 3형 도메인에 결합한다.

[0260] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 1 pM 내지 약 10 pM 내지 약 500 pM, 또는 약, 적어도 약, 또는 최대 약 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 또는 500 pM 미만의 결합 친화도, 또는 선택적으로 약 1 pM 내지 약 500 pM, 약 1 pM 내지 약 400 pM, 약 1 pM 내지 약 300 pM, 약 1 pM 내지 약 200 pM, 약 1 pM 내지 약 100 pM, 약 1 pM 내지 약 50 pM, 약 1 pM 내지 약 40 pM, 약 1 pM 내지 약 30 pM, 약 1 pM 내지 약 20 pM, 약 1 pM 내지 약 10 pM, 약 1 pM 내지 약 5 pM, 약 5 pM 내지 약 500 pM, 약 5 pM 내지 약 400 pM, 약 5 pM 내지 약 300 pM, 약 5 pM 내지 약 200 pM, 약 5 pM 내지 약 100 pM, 약 5 pM 내지 약 50 pM, 약 5 pM 내지 약 40 pM, 약 5 pM 내지 약 30 pM, 약 5 pM 내지 약 20 pM, 약 5 pM 내지 약 10 pM, 약 10 pM 내지 약 500 pM, 약 10 pM 내지 약 400 pM, 약 10 pM 내지 약 300 pM, 약 10 pM 내지 약 200 pM, 약 10 pM 내지 약 100 pM, 약 10 pM 내지 약 50 pM, 약 10 pM 내지 약 40 pM, 약 10 pM 내지 약 30 pM, 약 10 pM 내지 약 20 pM, 또는 약 20 pM 내지 약 500 pM, 약 20 pM 내지 약 400 pM, 약 20 pM 내지 약 300 pM, 약 20 pM 내지 약 200 pM, 약 20 pM 내지 약 100 pM, 약 20 pM 내지 약 50 pM, 약 20 pM 내지 약 40 pM, 약 20 pM 내지 약 30 pM, 또는 약 30 pM 내지 약 500 pM, 약 30 pM 내지 약 400 pM, 약 30 pM 내지 약 300 pM, 약 30 pM 내지 약 200 pM, 약 30 pM 내지 약 100 pM, 약 30 pM

내지 약 50 pM, 또는 약 30 pM 내지 약 40 pM 범위의 친화도로 인간 IL-11Rα에 결합한다. 소정의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 TS7 및 8E2 항체의 결합 친화도에 비해 인간 IL-11Rα에 대해 증가된 결합 친화도를 갖는다(예를 들어, 미국 특허 제9,796,782호; 제9,340,618호 참조).

[0261] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11Rα 길항제이다. 일부 경우, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11Rα와 이의 리간드인 IL-11 간의 결합 및/또는 신호전달 활성을 길항한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어 세포 기반 검정에서, IL-11Rα와 IL-11 사이의 결합 및/또는 신호전달 활성을 약 또는 적어도 약 10-1000%(예를 들어, 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000% 또는 그 이상)만큼 길항하거나 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항-IL-11Rα 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11-매개 STAT3 인산화를 감소시킨다. 예시적인 검정에서, IL-11Rα 및 gp130을 발현하는 세포를 IL-11Rα 결합 단백질의 존재 또는 부재 하에서, IL-11의 존재 하에 배양한다. 그런 다음, 인산화된 STAT3에 대해 특이적인 항체를 사용하는 웨스턴 블롯팅 또는 FACS에 의해 STAT3 인산화 수준을 평가한다. FACS를 사용하는 예시적인 검정은 Dams-Kozlowska 등의 문헌[BMC Biotechnol, 12: 8, 2012]에 기술되어 있다. 소정의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 TS7 및 8E2 항체에 비해 IL-11 신호전달 길항제로서 증가된 효능을 갖는다(예를 들어, 미국 특허 제9,796,782호; 제9,340,618호 참조). 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11 신호전달에 대해 검출 가능한 작용제 활성을 갖지 않는다.

[0262] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어 gp130과의 IL-11Rα 이량체화 또는 복합체 형성을 억제하거나 그렇지 않으면 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어 세포 기반 검정에서, IL-11Rα 이량체화 또는 복합체 형성을 약 또는 적어도 약 10-1000%(예를 들어, 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000% 또는 그 이상)만큼 억제하거나, 그렇지 않으면 감소시킨다.

[0263] 일부 구현예에서, 항-IL-11Rα 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11의 존재 하에 배양되는 IL-11Rα 및 gp130을 발현하는 세포(예를 들어, BaF3 세포, B9 세포, T10 세포)(예를 들어, 두 단백질 모두를 자연적으로 발현하거나, 이들을 발현하도록 변형된 세포)의 증식을 감소시킨다. 세포 증식을 평가하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이는 예를 들어 MTT 감소 및/또는 티미딘 혼입을 포함한다. B9 세포 또는 T10 세포를 사용하는 검정이 기술된다(Dams-Kozlowska 등의 문헌[BMC Biotechnol, 12: 8, 2012]; 및 Yokote 등의 문헌[J AOAC, 83: 1053-1057, 2000] 참조). T10 세포의 경우, 테트라졸륨 화합물, 4-[3-(4-요오드페닐)-2-(4-니트로페닐)-2H-5-테트라졸리오]-1,3-벤젠 디설포네이트(WST-1)의 환원을 비색 검출함으로써 증식을 측정할 수 있다. IL-11Rα 결합 단백질의 부재 시 관찰된 수준과 비교하여 증식 수준을 감소시키는 IL-11Rα 결합 단백질은 IL-11R 신호 전달을 감소시키거나 그렇지 않으면 저감시키는 것으로 간주된다.

[0264] 일부 구현예에서, 항-IL-11Rα 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 암세포(예를 들어, 위암 세포, 급성 골수성 백혈병(AML) 세포)의 IL-11-매개 증식을 감소시킨다. 예시적인 검정에서, 암 세포(예를 들어, AGN, MKN45 위암 세포)는 IL-11Rα 결합 단백질의 존재 또는 부재 하, IL-11의 존재 하에 배양된다. AML 세포의 경우, 세포는 또한 G-CSF의 존재 하에 배양될 수 있다. 그런 다음, 세포의 증식은 예를 들어 본원에서 논의된 바와 표준 기술을 사용하고/하거나 AML 세포의 경우 L-CFU의 형성을 평가함으로써 측정된다. 본 개시에 적용 가능한 예시적인 검정은 Zhang 등의 문헌[Int J Biol Sci., 8: 383-393, 2012] 및 Kimura 등의 문헌[Leukemia, 13: 1018-1027, 1999]에 포함되어 있다.

[0265] 단지 예시적인 목적으로, IL-11Rα와 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 간의 결합 상호작용, 또는 IL-11Rα와 IL-11 간의 결합/신호 전달은, Biacore® 검정(예를 들어, 적절하게 태그된 가용성 시약을 사용하여, 센서 칩에 결합됨), 세포 표면 상에서 IL-11Rα를 발현하는 세포(천연, 또는 재조합)를 이용하는 FACS 분석, 면역분석, 형광 염색 검정, ELISA 검정, 및 ITC(등온 적정 열량측정)와 같은 미세 열량측정 접근법을 포함하는, 다양한 통상적인 방법을 사용하여 검출되고 정량화될 수 있다. 유사하게, 항-IL-11Rα 항체의 기능적 특성은 당업계에 공지된 친화도/결합 검정(예를 들어, 표면 플라스몬 공명, 경쟁 억제 검정); 세포독성 검정, 세포 생존력 검정, 세포 증식 또는 분화 검정, 시험관 내 또는 생체 내 모델을 사용하는 암 세포 및/또는 종양 성장 억제를 포함하는 다양한 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 다른 검정으로 일반적인 IL-11Rα 매개 반응을 차단하는 본원에 기술된 항체의 능력을 시험할 수 있다. 본원에 기술된 항체는 또한 시험관 내 및 생체 내 효능에 대해 시험될 수 있다. 이러한 검정은 당업계에 공지된 양호하게 확립된 프로토콜(예를 들어, Current Protocols in Molecular Biology(Greene Publ. Assoc. Inc. & John Wiley & Sons, Inc., NY, NY); Current Protocols in Immunology(John E. Coligan, Ada M. Kruisbeek, David H. Margulies, Ethan M.

Shevach 편집, Warren Strober 2001 John Wiley & Sons, NY, NY 참조); 또는 상업적으로 이용 가능한 키트를 사용하여 수행될 수 있다.

[0266] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 Fc 영역은 IgA(하위 클래스 IgA1 및 IgA2 포함), IgD, IgE, IgG(하위 클래스 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 포함), 또는 IgM Fc 도메인, 선택적으로 인간 Fc 도메인, 또는 이의 하이브리드 및/또는 변이체를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 특정 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG4로부터의 Fc, 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다(예를 들어, Allberse 및 Schuurman의 문헌[Immunology. 105:9-19, 2002] 참조). 아래의 **표 F1**은 인간 IgG4로부터의 예시적인 서열(CH1, 힌지(밑줄), CH2, 및 CH3 영역)을 제공한다. 사용될 수 있는 변이체 IgG4 서열의 예는 S228P/S241P 변이체를 포함한다.

[표 F1] 예시적인 IgG4 Fc 서열

명칭	서열	서열번호
야생형 IgG4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK	258
S228P(EU) S241P(Kabat)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK	259

[0267]

[0268] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 야생형 Fc 영역(들)에 비해 변경된 특성 또는 생물학적 활성을 갖는 것들을 포함하는 변이체 또는 달리 변형된 Fc 영역(들)을 포함한다. 변형된 Fc 영역의 예는 돌연변이된 서열을 갖는 영역, 예를 들어, 야생형 서열에 대한 하나 이상의 아미노산의 치환, 삽입, 결실, 또는 절단, 상이한 면역글로불린 클래스/하위 클래스의 도메인으로 구성된 하이브리드 Fc 폴리펩티드, 변경된 당질화/시알화 패턴을 갖는 Fc 폴리펩티드, 및 변형되거나 유도체화된 Fc 폴리펩티드에 의한 돌연변이된 서열을 갖는 영역, 예를 들어, 비오티닐화(예를 들어, 미국 특허 출원 제2010/0209424호), 인산화, 황산화 등, 또는 전술한 것의 임의의 조합에 의한 돌연변이된 서열을 갖는 영역을 포함한다. 이러한 변형은, 본원에 기술된 다른 특성 중, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 상응하는 야생형 Fc 서열 대비, 하나 이상의 특정 FcR(예를 들어, FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa, FcγRIIIb, FcRn)에 대한 Fc 영역의 결합 특성, 이의 약동학적 특성(예를 들어, 안정성 또는 반감기, 생체이용률, 조직 분포, 분포 용적, 농도, 제거 속도 상수, 제거 속도, 곡선 아래 면적(AUC), 제거, C_{max}, t_{max}, C_{min}, 변동), 이의 면역원성, 이의 보체 고정 또는 활성화, 및/또는 Fc 영역의 CDC/ADCC/ADCP 관련 활성을 변경(증가 또는 감소)시키는 데 사용될 수 있다. 인간 및/또는 마우스 기원의 변형된 Fc 영역이 포함된다.

[0269] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하이브리드 Fc 영역, 예를 들어, 상이한 종(예를 들어, 인간, 마우스), 상이한 Ig 클래스, 및/또는 상이한 Ig 하위 클래스의 면역글로불린으로부터의 Fc 도메인(예를 들어, 힌지, CH_2, CH_3, CH_4)의 조합을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 유도체화되거나 그렇지 않으면 변형된 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또한 포함된다. 특정 양태에서, Fc 영역은, 예를 들어 야생형 또는 자연 발생 Fc 영역 대비 인산화, 황산화, 아크릴화, 당질화, 메틸화, 파르네실화, 아세틸화, 아미드화 등에 의해 변형된다. 특정 구현예에서, Fc 영역은 야생형 또는 고유 당질화 패턴을 포함하거나, 대안적으로, 고유 형태 대비 증가된 당질화, 고유 형태 대비 감소된 당질화를 포함하거나, 완전한 탈당질화된다. 변형된 Fc 글리코폼의 일례로서, Fc 영역의 당질화 감소는 제1 보체 성분 C1의 C1q 영역에 대한 결합, ADCC 관련 활성의 감소, 및/또는 CDC 관련 활성의 감소를 감소시킨다. 따라서, 특정 구현예는 탈당질화 또는 비당질화된 Fc 영역을 사용한다. 예시적인 비당질화된 Fc 영역의 생성은 예를 들어 WO 2005/047337을 참조한다. Fc 영역 글리코폼의 다른 예는 Kabat 등의 넘버링 시스템에 따라 Q295 위치를 시스테인 잔기로 치환함으로써 생성된다(예를 들어, 미국 특허 출원 제2010/0080794호 참조). 특정 구현예는 Fc 영역의 당단백질의 약 80-100%가 푸코오스가 결여된 성숙한 코어 탄수화물 구조를 포함하는 Fc 영역을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 출원 제2010/0255013호 참조). 일

부 구현예는, 예를 들어 FcgRI, FcgRIa, 또는 FcgRIIIa에 대한 친화도를 증가시키고/시키거나 FcgRIIa-발현 세포에 의한 식균작용을 개선하기 위해 푸코실화의 수준을 감소시키도록 치환 또는 결실에 의해 최적화된 Fc 영역을 포함한다(미국 특허 출원 제2010/0249382호 및 제2007/0148170호 참조).

[0270] 변형된 Fc 글리코폼의 다른 예로서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 Fc 영역은 올리고만노스형 N-글리칸을 포함할 수 있으며, 선택적으로 다음 중 하나 이상을 갖는다: 복합체형 N-글리칸을 함유하는 상응하는 Fc 영역 대비, 증가된 ADCC 효과기 활성, FcγRIIIA(및 특정 다른 FcR)에 대한 증가된 결합 친화도, IL-11Rα 폴리펩티드의 표적에 대한 유사하거나 증가된 결합 특이성, IL-11Rα 폴리펩티드의 표적에 대한 유사하거나 더 높은 결합 친화도, 및/또는 만노오스 수용체에 대한 유사하거나 더 낮은 결합 친화도(예를 들어, 미국 특허 출원 제2007/0092521호 및 미국 특허 제7,700,321호 참조). 또 다른 예로서, FcγR에 대한 Fc 영역의 강화된 친화도는 조작된 세포주 또는 변이체 세포주에서 항체의 발현에 의해 생성된 조작된 글리코폼을 사용하여 달성된다(예를 들어, Umana 등의 문헌[Nat Biotechnol. 17:176-180, 1999]; Davies 등의 문헌[Biotechnol Bioeng. 74:288-294, 2001]; Shields 등의 문헌[J Biol Chem. 277:26733-26740, 2002]; Shinkawa 등의 문헌[2003, J Biol Chem. 278:3466-3473, 2003]; 및 미국 특허 출원 제2007/0111281호 참조). 특정 Fc 영역 글리코폼은 N-글리코시드 결합 유형 복합체 당 사슬의 증가된 비율을 포함하며, 이는 당 사슬의 환원 말단에서 N-아세틸글루코사민의 6-위치에 결합된 푸코오스의 1-위치를 갖지 않는다(예를 들어, 미국 특허 출원 제2010/0092997호 참조). 특정 구현예는 α-2,6 결합에 의해 각각의 종결 시알산 모이어티에 연결된 적어도 하나의 갈락토오스 모이어티로 당질화된 IgG Fc 영역을 포함할 수 있으며, 여기에서, 선택적으로 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 영역 대비 더 높은 항염증 활성을 갖는다(미국 특허 출원 제2008/0206246호 참조). 이들 및 관련된 변경된 당질화 접근법 중 특정 접근법은 본원에 기술된 바와 같이, FcγRIII과 같은 FcR에 선택적으로 결합하고, ADCC를 매개하고, Fc 영역의 다른 특성을 변경하는 Fc 영역의 능력을 실질적으로 향상시켰다.

[0271] 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 특정 변이체, 단편, 하이브리드, 또는 그렇지 않으면 변형된 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열(예를 들어, 동일한 종, 동일한 Ig 클래스, 동일한 Ig 하위 클래스) 대비 하나 이상의 FcR에 대한 변경된 결합, 및/또는 효과기 기능에 대한 상응하는 변화를 가질 수 있다. 예를 들어, 이러한 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열 대비, Fcγ 수용체, Fcα 수용체, Fcε 수용체, 및/또는 신생 Fc 수용체 중 하나 이상에 대한 증가된 결합을 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 변이체, 단편, 하이브리드, 또는 변형된 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열 대비, Fcγ 수용체, Fcα 수용체, Fcε 수용체, 및/또는 신생 Fc 수용체 중 하나 이상에 대한 감소된 결합을 가질 수 있다. 특이적 FcR은 본원의 다른 곳에서 기술된다.

[0272] 일부 구현예에서, 항체는 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 Fcγ 수용체, Fcα 수용체, Fcε 수용체, 및/또는 신생 Fc 수용체 중 하나 이상에 대한 결합을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 Fcγ 수용체, Fcα 수용체, Fcε 수용체, 및/또는 신생 Fc 수용체 중 하나 이상에 대한 결합을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 또는 IgG3 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 효과기 기능을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항체는 효과기 기능을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG1 및 IgG3으로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다.

[0273] 일부 구현예에서, 항체는 높은 효과기 활성을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 차단 항체이다. 일부 구현예에서, 차단 항체는 효과기 기능을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG1 및 IgG3으로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 높은 효과기 활성을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 부분-차단 항체이다. 일부 구현예에서, 부분-차단 항체는 효과기 기능을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG1 및 IgG3으로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 높은 효과기 활성을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 비-차단 항체이다. 일부 구현예에서, 비-차단 항체는 효과기 기능을 증가시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG1 또는 IgG3으로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다.

[0274] 일부 구현예에서, 항체는 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 Fcγ 수용체, Fcα 수용체, Fcε 수용체, 및/또는 신생 Fc 수용체 중 하나 이상에 대한 결합을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 Fcγ 수용체, Fcα 수용체, Fcε 수용체, 및/또는 신생 Fc 수용체 중 하나 이상에 대한 결합을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 IgG1 또는 IgG3 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 효과기 기능을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 효과기 기능을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG2 및 IgG4로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다.

[0275] 일부 구현예에서, 항체는 낮은 효과기 활성을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 차단 항체이다. 일부 구현예에서, 차단 항체는 효과기 기능을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG2 및 IgG4로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 낮은 효과기 활성을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 부분-차단 항체이다. 일부 구현예에서, 부분-차단 항체는 효과기 기능을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG2 및 IgG4로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 낮은 효과기 활성을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 비-차단 항체이다. 일부 구현예에서, 비-차단 항체는 효과기 기능을 감소시키기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 인간 IgG2 및 IgG4로부터 선택되는 Fc 도메인을 포함한다.

[0276] 변경된(예를 들어, 증가된, 감소된) 효과기 기능/FcR 결합을 갖는 Fc 변이체의 특정 예는, 예를 들어, 미국 특허 제5,624,821호 및 제7,425,619호; 미국 특허 출원 제2009/0017023호, 제2009/0010921호, 및 제2010/0203046호; 및 WO 2000/42072 및 WO 2004/016750에 기술되어 있다. 소정의 예는, 위치 298, 333, 및/또는 334에서 하나 이상의 치환, 예를 들어, 활성화 수용체 FcγRIIIa에 대한 결합을 증가시키고 억제 수용체 FcγRIIb에 대한 결합을 감소시키는 것으로 입증된, S298A, E333A, 및/또는 K334A를 갖는 인간 Fc 영역을 포함한다(Kabat 등의 EU 인덱스의 넘버링에 기초함). 이들 돌연변이는 조합됨으로써, 이를 통해 FcR에 대한 결합에 있어서 추가적인 개선을 갖는 이중 및 삼중 돌연변이 변이체를 수득할 수 있다. 특정 구현예는 FcγRIIIa에 대한 증가된 결합, FcγRIIb에 대한 감소된 결합, 및 증가된 ADCC를 갖는, S298A/E333A/K334A 삼중 돌연변이체를 포함한다(예를 들어, Shields 등의 문헌[J Biol Chem. 276:6591-6604, 2001]; 및 Presta 등의 문헌[Biochem Soc Trans. 30:487-490, 2002] 참조). 또한, Umana 등의 문헌(전술함); 및 미국 특허 제7,662,925호에 개시된 바와 같은, FcR에 대한 증가된 결합을 갖는 조작된 Fc 글리코폼을 참조한다. 일부 구현예는 Kabat 등의 EU 인덱스에 기초하여, 434S, 252Y/428L, 252Y/434S, 및 428L/434S로부터 선택되는 하나 이상의 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함한다(미국 특허 출원 제2009/0163699호 및 제20060173170호 참조).

[0277] 특정 변이체, 단편, 하이브리드, 또는 변형된 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 변경된 효과기 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 이러한 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열 대비, 증가된 보체 고정 또는 활성화, 증가된 Clq 결합 친화도, 증가된 CDC 관련 활성, 증가된 ADCC 관련 활성, 및/또는 증가된 ADCP 관련 활성을 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 이러한 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열 대비, 감소된 보체 고정 또는 활성화, 감소된 Clq 결합 친화도, 감소된 CDC 관련 활성, 감소된 ADCC 관련 활성, 및/또는 감소된 ADCP 관련 활성을 가질 수 있다. 단지 하나의 예시적인 예로서, Fc 영역은 Clq-결합 부위와 같은 보체 결합 부위에서의 결실 또는 치환, 및/또는 ADCC 부위에서의 결실 또는 치환을 포함할 수 있다. 이러한 결실/치환의 예는, 예를 들어 미국 특허 제7,030,226호에 기술되어 있다. ADCC와 같은 다수의 Fc 효과기 기능은 당업계의 통상적인 기술에 따라 분석될 수 있다(예를 들어, Zuckerman 등의 문헌[CRC Crit Rev Microbiol. 7:1-26, 1978] 참조). 이러한 검정에 유용한 효과기 세포는 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 및 다른 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 특정 Fc 효과기 기능은, 예를 들어, Clynes 등의 문헌[PNAS. 95:652-656, 1998]에 기술된 동물 모델을 사용하여, 생체 내에서 평가될 수 있다.

[0278] 특정 변이체 하이브리드, 또는 변형된 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 변경된 안정성 또는 반감기를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 증가된 반감기를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 변이체 하이브리드, 또는 변형된 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 감소된 반감기를 가질 수 있다. 반감기는 방사성 표지, ELISA, 또는 다른 방법과 같은 당업계의 통상적인 기술에 따라, 시험관 내(예를 들어, 생리학적 조건 하) 또는 생체 내에서 측정될 수 있다. 안정성 또는 반감기의 생체 내 측정은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 또는 뇌척수액을 포함하는 하나 이상의 체액, 또는 간, 신장, 근육, 중추신경계 조직, 뼈 등과 같은 주어진 조직에서 측정될 수 있다. 일례로서, FcRn에 결합하는 능력을 변경하는 Fc 영역에 대한 변형은 생체 내에서 이의 반감기를 변경시킬 수 있다. 생체 내 약동학적 특성(예를 들어, 생체 내 평균 제거 반감기)을 측정하기 위한 검정 및 FcRn에 대한 결합을 변경하는 Fc 변형의 비제한적인 예는, 예를 들어, 미국 특허 제7,217,797호 및 제7,732,570호; 및 미국 특허 출원 제2010/0143254호 및 제2010/0143254호에 기술되어 있다.

[0279] 안정성 또는 반감기를 변경하기 위한 변형의 추가적인 비제한적인 예는, Kabat 등의 넘버링 시스템에 따른, CH_2 도메인의 251-256, 285-290, 및 308-314, 및 CH_3 도메인의 385-389 및 428-436으로부터 선택되는 아미노산 잔기 중 하나 이상에서의 치환/결실을 포함한다. 미국 특허 출원 제2003/0190311호를 참조한다. 특정 실시예는 위치 251에서의 류신으로의 치환, 위치 252에서의 티로신, 트립토판 또는 페닐알라닌으로의 치환, 위치 254에서의 트레오닌 또는 세린으로이 치환, 위치 255에서의 아르기닌으로의 치환, 위치 256에서의 글루타민, 아르기닌,

세린, 트레오닌 또는 글루타메이트로의 치환, 위치 308에서의 트레오닌으로의 치환, 위치 309에서의 프롤린으로의 치환, 위치 311에서의 세린으로의 치환, 위치 312에서의 아스파르테이트로의 치환, 위치 314에서의 류신으로의 치환, 위치 385에서의 아르기닌, 아스파르테이트 또는 세린으로의 치환, 위치 386에서의 트레오닌 또는 프롤린으로의 치환, 위치 387에서의 아르기닌 또는 프롤린으로의 치환, 위치 389에서의 프롤린, 아스파라긴 또는 세린으로의 치환, 위치 428에서의 메티오닌 또는 트레오닌으로의 치환, 위치 434에서의 티로신 또는 페닐알라닌으로의 치환, 위치 433에서의 히스티딘, 아르기닌, 리신 또는 세린으로의 치환, 및/또는 위치 436에서의 히스티딘, 티로신, 아르기닌 또는 트레오닌으로의 치환을 포함하며, 이들의 임의의 조합을 포함한다. 이러한 변형은 선택적으로 FcRn에 대한 Fc 영역의 친화도를 증가시킴으로써, 상응하는 야생형 Fc 영역에 비해 반감기를 증가시킨다.

[0280] 특정 변이체 하이브리드, 또는 변형된 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 변경된 용해도를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 증가된 용해도를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 변이체 하이브리드, 또는 변형된 Fc 영역은 상응하는 야생형 Fc 서열에 비해 감소된 용해도를 가질 수 있다. 용해도는, 예를 들어, 당업계의 통상적인 기술에 따라 시험관 내에서(예를 들어, 생리학적 조건 하에서) 측정될 수 있다. 예시적인 용해도 측정은 본원의 다른 곳에서 설명된다.

[0281] 변이체 Fc 영역은 또한, 예를 들어 미국 출원 제2003/0118592호에 기술된 바와 같이, 하나 이상의 돌연변이된 힌지 영역을 가질 수 있다. 예를 들어, 힌지 영역 내의 하나 이상의 시스테인은 결실되거나 상이한 아미노산으로 치환될 수 있다. 돌연변이된 힌지 영역은 시스테인 잔기를 포함하지 않을 수 있거나, 상응하는 야생형 힌지 영역보다 1, 2, 또는 3개 더 적은 시스테인 잔기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 유형의 돌연변이된 힌지 영역을 갖는 Fc 영역은 야생형 Ig 힌지 영역에 비해, 감소된 이량체화 능력을 나타낸다.

[0282] 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 대략 생리학적 pH인 약 pH 7.4, 약 25℃또는 실온, 및/또는 약 37℃ 또는 인체 온도에서 (예를 들어, 생체 내, 혈청 내, 특정 조직, 랫트, 마우스, 원숭이 또는 인간과 같은 특정 종에서) 약 또는 적어도 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 12시간, 약 18시간, 약 20시간, 약 24시간, 약 30시간, 약 36시간, 약 40시간, 약 48시간, 약 50시간, 약 60시간, 약 70시간, 약 72시간, 약 80시간, 약 84시간, 약 90시간, 약 96시간, 약 120시간, 또는 약 144시간 또는 그 이상, 또는 약 1주, 또는 약 2주, 또는 약 3주, 또는 약 4주, 또는 약 5주, 또는 약 6주 또는 그 이상의 생물학적 반감기, 또는 전술한 기간 사이의 모든 범위를 포함하는, 임의의 중간 반감기를 갖는다.

[0283] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 약 또는 적어도 약 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75° C의 T_m을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어 PBS(인산염 완충 식염수)에서 약 65° C 이상의 T_m을 갖는다.

[0284] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 세포독성제 또는 화학요법제에 접합된다. 세포독성제 또는 화학요법제의 일반적인 예는 알킬화제, 항대사제, 안트라사이클린, 항종양 항생제, 백금, I형 국소이성화효소 억제제, II형 국소이성화효소 억제제, 빈카 알칼로이드, 및 탁산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 세포독성제 또는 화학요법제의 특정 예는 비제한적으로 다음을 포함한다: 시클로포스파미드, 실린지티드, 로무스틴(CCNU), 멜팔란, 프로카르바진, 카르무스틴(BCNU), 엔자스타우린, 부설판, 다우노루비신, 독소루비신, 게피티닙, 엘로티닙 이다루비신, 테모졸로마이드, 에피루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 캄프토테신, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 인산염, 테니포시드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, CT52923, 파클리탁셀, 이마티닙, 다사티닙, 소라페닙, 파조파닙, 수니트닙, 바탈라닙, 게프티닙, 엘로티닙, AEE-788, 디코로아세테이트, 타목시펜, 파수딜, SB-681323, 세막사닙, 도니피질, 갈란타민, 메만틴, 리바스티그민, 타크린, 라시길린, 날트렉손, 루비프로스톤, 사핀아미드, 이스트라데필린, 피마반세린, 피톨리산트, 이스라디핀, 피리도피딘(ACR16), 테트라베나진, 벡사로텐, 글라티리머 아세테이트, 핀골리모드, 및 미톡산트론, 그리고 약학적으로 허용 가능한 이의 염 및 산. 세포독성제 또는 화학요법제의 추가의 예는 다음으로 포함한다: 알킬화제, 예컨대 티오테파, 시클로포스파미드(CYTOXAN™); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메트레도파, 및 우레도파; 알트레타민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜아민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스파오라미드 및 트리메틸올로멜아민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 산화물 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예

컨대 아클라시노마이신, 액티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 탁티노마이신, 칼리키아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 유베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시키딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 도시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피토스타놀, 메피토스테인, 테스토락톤; 항-부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 디포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 질산화물; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 파클리탁셀(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 독세탁셀(TAXOTERE®, Rhne-Poulenc Rorer, Antony, 프랑스); 클로람부실; 젬시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토푸린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 국소이성화효소 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오미틴(DMFO); 레티노산 유도체, 예컨대 Targretin™(벡사로텐), Panretin™(알리트레티노인); ONTAK™(데닐류킨 디프티톡스); 에스페라미신; 카페시타빈; 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체.

[0285] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 방사성 동위원소에 접합되거나 작동 가능하게 연결되어, 방사성 금속 이온에 접합하는 데 유용한 방사성 접합체 및/또는 거대고리형 킬레이트를 형성한다. 방사성 접합체 항체의 생산을 위해 다양한 방사성 동위원소가 이용 가능하다. 이의 예는 ^{90}Y, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At, 및 ^{212}Bi를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 구현예에서, 거대고리 킬레이트제는 링커 분자를 통해 항체에 부착될 수 있는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(DOTA)이다. 이러한 링커 분자는 대체적으로 당업계에 공지되어 있으며, Denardo 등의 문헌[1998, Clin Cancer Res. 4:2483-90]; Peterson 등의 문헌[1999, Bioconjug. Chem. 10:553]; 및 Zimmerman 등의 문헌[1999, Nucl. Med. Biol. 26:943-50]에 기술되어 있다.

[0286] 본 개시의 항체(및 폴리펩티드)의 다른 변형 또한 본원에서 고려된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체는 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시알킬렌, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체 중 하나에 연결된다. 일부 구현예에서, 항체는, 예를 들어 공동 침습 기술에 의해, 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐(예를 들어, 각각 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트)마이크로캡슐), 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐), 또는 거대유화제 중에서 포획된다. 이러한 기술은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판, Oslo, A., Ed.(1980)에 개시되어 있다.

[0287] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기술된 조성물, 방법 및/또는 키트 중 어느 하나에 사용될 수 있으며, 본원에 기술된 하나 이상의 추가 제제와 조합될 수 있다.

[0288] **사용 방법 및 약학적 조성물**

[0289] 특정 구현예는 이를 필요로 하는 대상체에서의 질환 또는 병태의 치료, 증상의 완화, 및/또는 진행을 저감시키는 방법에 관한 것으로서, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 인터류킨-11 수용체 서브유닛 α(IL-11Rα)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-11Rα와 이의 리간드인 IL-11 사이의 결합/신호전달 활성을 길항한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 IL-11-연관 또는 IL-11-매개 질환 또는 병태이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 암, 염증성 질환, 자가면역 질환, 소모성 질환, 골 질환, 또는 섬유증 질환이다.

[0290] 일부 구현예에서, 전술한 바와 같이, 질환 또는 병태는 암 또는 종양이다. 예를 들어, 일부 경우, 암은 IL-

11Rα 및/또는 IL-11을 발현 또는 과발현하며, 일부 경우, 암은 IL-11Rα/IL-11-의존성 성장, 부착, 이동, 침윤, 및/또는 화학저항을 나타낸다. 일부 경우, 암은 원발성 암이다. 일부 경우, 암은 전이성 암이다.

[0291] 예시적인 암은, 골암, 전립선암, 흑색종(예를 들어, 전이성 흑색종), 췌장암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 중피종, 백혈병(예를 들어, 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 재발성 급성 골수성 백혈병, 유모 세포 백혈병, 급성 림프구성 백혈병), 림프종(예를 들어, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종), 간종(간세포 암종), 육종, B-세포 악성종양, 유방암, 난소암, 대장암, 신경교종, 다형성 교모세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 전정 신경초종, 원발성 CNS 림프종, 원시 신경외배엽 종양(수모세포종), 신장암(예를 들어, 신세포 암종), 방광암, 자궁암, 식도암, 뇌암, 두경부암, 자궁경부암, 고환암, 갑상선암, 및 위암을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 특정 구현예에서, 암은, 예를 들어 뼈로 전이된 전이성 암이다.

[0292] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 대상체의 생존 시간 중앙값을 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 15주, 20주, 25주, 30주, 40주 또는 그 이상만큼 증가시킨다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 대상체의 생존 시간 중앙값을 1년, 2년, 3년 또는 그 이상만큼 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 무진행 생존 기근을 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주 이상까지 증가시킨다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 무진행 생존 기간을 1년, 2년, 3년 또는 그 이상만큼 증가시킨다.

[0293] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 생존 종양의 양의 통계적으로 유의한 감소, 예를 들어, 종양 질량의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 이상의 감소, 또는 변경된 스캔 측정에 의해 나타낼 경우, 종양 퇴행을 초래하기에(예를 들어, 통계적 유의성으로 감소시키기에) 충분하다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 암의 성장 속도(예를 들어, 생검 또는 다른 샘플로부터 단리되고 시험관 내에서 성장된 암 세포를 포함하는 생체 내 또는 시험관 내에서의 성장 속도)를 미치료 대조군 대비 약 또는 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000% 또는 그 이상만큼 감소시킨다. 일부 경우에, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 미치료 대조군 대비 암 세포 개시, 이동, 접착, 침습성, 및/또는 전이를 약 또는 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000% 또는 그 이상만큼 감소시킨다. 일부 경우에, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 미치료 대조군 대비 종양 환경에서의 혈관 신생을 약 또는 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000% 또는 그 이상만큼 감소시킨다.

[0294] 특정 구현예에서, 질환 또는 병태는 염증성 질환이다. 염증성 질환 및 병태의 비제한적인 예는 기도 또는 폐 염증(예를 들어, 염증성 폐 질환), 천식, 비염, 만성 폐쇄성 폐 장애(COPD), 피부염, 건선, 간염, 위 염증, 과민성 장 증후군(IBS), 궤양성 대장염, 크론병, 대장염, 게실염, 홍반성 루푸스, 신염, 파킨슨병, 다발성 경화증(MS), 알츠하이머병, 관절염, 류마티스 관절염, 패혈증, 감염-유도 염증, 죽상경화증 및 혈관염과 같은 심혈관 질환, 당뇨병, 및 통풍을 포함한다.

[0295] 특정 구현예에서, 질환 또는 병태는 자가면역 질환이다. 자가면역 질환 및 병태의 비제한적인 예는 관절염(류마티스 관절염, 반응성 관절염), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 건선, 염증성 장 질환(IBD), 궤양성 대장염, 크론병, 뇌척수염, 포도막염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 인슐린 의존성 당뇨병, 애디슨병, 복강병, 만성 피로 증후군, 자가면역 간염, 자가면역 탈모증, 강직성 척추염, 섬유근통, 심상성 천포창, 쇼그렌 증후군, 가와사키병, 갑상선기능항진증/그라브병, 갑상선기능저하증/하시모토병, 자궁내막증, 피부경화증, 악성 빈혈, 굿파스처 증후군, 길랑-바레 증후군, 베게너병, 사구체신염, 재생불량성 빈혈(다중 수혈 재생불량성 빈혈 환자 포함), 발작성 야간 혈색소뇨증, 골수이형성 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반증, 자가면역 용혈성 빈혈, 에반 증후군, 인자 VIII 억제제 증후군, 전신 혈관염, 피부근염, 다발근염, 류마티스열, 자가면역 림프구증식 증후군(ALPS), 자가면역 수포성 유사천포창, 파킨슨병, 유육종증, 백반증, 원발성 담즙성 간경변, 및 자가면역 심근염을 포함한다.

[0296] 특정 구현예에서, 질환 또는 병태는 소모성 질환이다. 소모성 질환 및 병태의 비제한적인 예는 암 또는 신부전과 연관된 악액질을 포함하는 악액질, 및 근감소증을 포함한다. 특정 구현예에서, 질환 또는 병태는 골 질환이다. 골 질환 및 병태의 비제한적인 예는 화학요법, 호르몬 절제, 및 호르몬 억제를 포함하는, 암 또는 암 요법과 연관된 골다공증(폐경 후 골다공증 포함), 골 골절, 골 파제트병, 및 골 재흡수/손상을 포함한다.

[0297] 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 섬유증, 또는 섬유증 질환이다. 이의 예는 폐, 심혈관 시스템, 간, 뇌, 관절(예를 들어, 무릎, 엉덩이, 발목, 발 관절, 어깨, 팔꿈치, 손목, 손 관절, 척추뼈), 장, 피부, 신장, 간, 갑상선, 골수, 후복막, 눈의 섬유증을 포함한다(예를 들어, Schafer 등의 문헌[Nature. 552: 110-115, 2017]; 및

Ng 등의 문헌[Sci Transl Med. 2019년 9월 25일;11(511)] 참조).

[0298] 일부 구현예에서, 폐의 섬유증은 섬유흉, 폐 섬유증(예를 들어, 낭성 섬유증, 간질성 폐 질환(ILD), 헤르만스키-푸디악 증후군 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8형과 같은 상염색체 열성 유전 질환), 및 방사선 유도 폐 손상으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 폐 섬유증은 ILD, 예를 들어, 특발성 또는 이차 ILD에 관련된다. 특발성 ILD의 예는 특발성 폐 섬유증(IPF), 박리성 간질 폐렴(DIP), 급성 간질 폐렴(AIP) 또는 함만-리치 증후군, 비특이적 간질 폐렴(NSIP), 호흡기 세기관지염-연관 간질성 폐 질환(RB-ILD), 잠복성 조직화 폐렴(COP), 및 림프성 간질 폐렴(LIP)을 포함한다. 이차 ILD의 일반적인 예는, 결합 조직 및 자가면역 질환(예를 들어, 유육종증, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 다발근염, 피부근염, 항합성효소 증후군), 흡입 물질(예를 들어, 규폐증, 석면증, 베릴리아증, 산업용 인쇄 화학물질, 만성 과민성 폐렴), 약물(약물 유도 ILD, 예를 들어, 항생제, 화학요법제, 항부정맥제), 감염(예를 들어, SARS CoV-2, 비정형 폐렴, 폐포자충 폐렴, 결핵, 클라미디아 성병, 호흡기 세포융합 바이러스), 악성종양(림프관성 암종증), 및 소아 ILD, 예컨대 확산성 발달 장애, 폐포 형성 결핍 성장 이상, 원인 불명의 영아 병태, 및 폐포 계면활성제 영역과 관련된 ILD와 관련된 ILD를 포함한다.

[0299] 특정 구현예에서, 심혈관계의 섬유증은 심근 섬유증(예를 들어, 간질성 섬유증, 대체 섬유증)이다.

[0300] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 마우스 및 인간 IL-11Rα 둘 모두에 대해 선택적이며, STAT3 및 ERK 경로 둘 모두를 통한 IL-11 신호전달을 차단하고, 시스- 및 트랜스-IL-11 신호전달 둘 모두를 제거한다. TGFβ 자극 후, 본원에 기술된 특정 항-huIL-11Rα 항체는 일차 IPF 환자 섬유아세포에서 콜라겐 발현을 감소시키고 건강한 공여자로부터의 PCLS에 의한 프로콜라겐 I 및 TIMP의 발현을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 프로콜라겐 방출의 유사한 감소가 IPF 환자의 예비 PCLS 연구에서 항-huIL-11Rα에 대한 반응으로 관찰되었다. 마우스 블레오마이신 폐 섬유증 연구에서, IL-11Rα 신호전달의 차단은 폐 섬유증의 발병 후, 예방적으로 또는 치료적으로 투여될 경우 폐 섬유증을 감소시키고 BAL 염증 세포를 감소시킨다.

[0301] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 안정적으로 질환을 치료하기에 충분하다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 당업자에게 공지된 특정 질환 징후의 임상적으로 관련된 증상의 감소를 가져오기에 충분하다.

[0302] 생체 내 사용에 대해, 특정 구현예는 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 치료적 또는 약학적 조성물을 제조하기 위해, 하나 이상의 제제의 유효량 또는 원하는 양을 특정 제제 및/또는 투여 모드에 적합한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 약학적 담체(들) 또는 부형제와 혼합한다. 약학적 담체는 액체, 반-액체 또는 고체일 수 있다. 비경구, 피내, 안구내, 피하, 방광 내로의 직접 점적주입, 또는 국소 도포에 사용되는 용액 또는 현탁액은, 예를 들어, 멸균 희석제(예컨대, 물), 식염수 용액(예를 들어, 인산염 완충 식염수; PBS), 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제(예컨대 벤질 알코올 및 메틸 파라벤); 항산화제(예컨대 아스코르브산 및 중아황산나트륨) 및 킬레이트제(예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)); 완충액(예컨대 아세테이트, 구연산염 및 인산염)를 포함할 수 있다. 정맥 내(예를 들어, IV 주입에 의해) 투여되는 경우, 적절한 담체는 생리식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 및 증점제 및 가용화제, 예컨대 포도당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 함유하는 용액을 포함한다.

[0303] 순수한 형태 또는 적절한 치료적 또는 약학적 조성물 형태의, 본원에 기술된 제제의 투여는 유사한 유용성을 제공하기 위한 제제의 임의의 허용된 투여 모드를 통해 수행될 수 있다. 치료적 또는 약학적 조성물은 제제를 함유하는 조성물을 적절한 생리학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 조합함으로써 제조될 수 있으며, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제, 겔, 미소구체 및 에어로졸과 같은 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 또한, 다른 약학적 활성 성분(본원의 다른 곳에서 기술된 것과 같은 다른 소분자를 포함함) 및/또는 염, 완충액 및 안정화제와 같은 적절한 부형제가 조성물 내에 존재할 수 있지만, 반드시 존재할 필요는 없다.

[0304] 투여는 경구, 비경구, 비강, 정맥내, 안구내, 피내, 근육내, 피하, 방광 내로의 점적주입, 또는 국소 투여를 포함하는 다양한 상이한 경로에 의해 이루어질 수 있다. 바람직한 투여 모드는 치료되거나 예방될 병태의 성질에 따라 달라진다. 특정 구현예는 IV 주입에 의한 투여를 포함한다.

[0305] 담체는, 예를 들어, 사용되는 투여량 및 농도에서 이에 노출되는 세포 또는 포유동물에 비독성인, 약학적으로 또는 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제를 포함할 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 담체

는 종종 수성 pH 완충 용액이다. 생리학적으로 허용가능한 담체의 예는 다음을 포함한다: 완충액, 예컨대 인산염, 구연산염, 및 다른 유기산; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘, 및/또는 리신; 단당류, 이당류, 및 포도당, 만노오스, 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당 알코올, 예컨대 만니톨 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온. 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 20(TWEEN™) 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 폴록사머(PLURONICS™), 등.

[0306] 일부 구현예에서, 하나 이상의 항체는, 예를 들어 공동 침습 기술에 의해, 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐(예를 들어, 각각 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐), 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐), 또는 거대유화제 중에서 포획될 수 있다. 이러한 기술은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판, Oslo, A., Ed.(1980)에 개시되어 있다. 입자(들) 또는 리포좀은 다른 치료제 또는 진단제를 추가로 포함할 수 있다.

[0307] 정확한 투여량 및 치료 지속기간은 치료 중인 질환의 함수이며, 공지된 시험 프로토콜을 사용하거나 당업계에 공지된 모델 시스템에서 조성물을 시험하고 이로부터의 외삽에 의해 경험적으로 결정될 수 있다. 대조군 임상 시험 또한 수행될 수 있다. 투여량은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 약학적 조성물은 일반적으로 바람직하지 않은 부작용을 최소화하면서 치료적으로 유용한 효과를 발휘하도록 제형화되고 투여된다. 조성물은 1회 투여될 수 있거나, 일정 시간 간격으로 투여될 다수의 더 적은 투여량으로 나누어질 수 있다. 임의의 특정 대상체의 경우, 특정 투여 요법은 개별 필요에 따라 시간 경과에 따라 조정될 수 있다.

[0308] 따라서, 이들 및 관련 치료 또는 약학적 조성물을 투여하는 일반적인 경로는 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구, 설하, 구강, 안구, 직장, 질 및 비강내를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 본원에서 사용되는 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 방광 내로의 점적주입, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본 개시의 특정 구현예에 따른 치료 또는 약학적 조성물은, 해당 조성물이 대상체 또는 환자에게 투여될 때 그 안에 함유된 활성 성분이 생체에서 이용이 가능하게 되도록 제형화된다. 대상체 또는 환자에게 투여되는 조성물은 하나 이상의 투여 단위의 형태를 취할 수 있으며, 여기에서, 예를 들어 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 본원에 기술된 제제의 에어로졸 형태의 용기는 복수의 투여 단위를 보유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 명백할 것이며; 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 제20판(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)을 참조한다. 투여되는 조성물은 일반적으로 관심 질환 또는 병태의 치료를 위한, 본원에 기술된 제제의 치료적 유효량을 함유할 것이다.

[0309] 치료 또는 약학적 조성물은 고체 또는 액체의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 담체(들)는 미립자이며, 이에 따라 조성물은 예를 들어 정제 또는 분말 형태이다. 담체(들)는 액체일 수 있으며, 조성물은, 예를 들어, 흡입 투여에 유용한, 예를 들어, 경구 오일, 주사 가능한 액체 또는 에어로졸이다. 경구 투여가 의도될 경우, 약학적 조성물은 바람직하게는 고체 또는 액체 형태이며, 여기에서 반고체, 반액체, 현탁액 및 겔 형태가 고체 또는 액체로서 본원에서 고려되는 형태 내에 포함된다. 특정 구현예는 멸균 주사 가능한 용액을 포함한다.

[0310] 경구 투여용 고체 조성물로서, 약학적 조성물은 분말, 과립, 겔, 압축된 정제, 알약, 캡슐, 씹는 검, 웨이퍼 등으로 제형화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 통상적으로 하나 이상의 불활성 희석제 또는 식용 담체를 함유할 것이다. 추가적으로, 다음 중 하나 이상이 존재할 수 있다: 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 검 트라가칸스 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분, 락토오스 또는 덱스트린, 붕해제, 예컨대 알긴산, 알긴산 나트륨, 프리모겔, 옥수수 전분 등; 윤활제, 예컨대 스테아린산 마그네슘 또는 스테로텍스; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로오스 또는 사카린; 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제; 및 착색제. 약학적 조성물이 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태인 경우, 전술한 유형의 물질 이외에 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.

[0311] 치료적 또는 약학적 조성물은 액체, 예를 들어, 엘릭시르, 시럽, 용액, 겔, 유화액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 액체는, 2개의 예로서, 경구 투여 또는 주사에 의한 전달을 위한 형태일 수 있다. 경구 투여용으로 의도되는 경우, 바람직한 조성물은 본 화합물에 더하여, 감미제, 보존제, 염료/색소 및 향미 증강제 중 하나 이상을 함유한다. 주사에 의해 투여되도록 의도된 조성물에서, 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충액, 안정화제 및 등장제 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

[0312] 액체 형태의 치료적 또는 약학적 조성물은, 용액, 현탁액 또는 다른 유사한 형태에 관계 없이, 다음 보조제 중

하나 이상을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수 용액, 바람직하게는 생리식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질로서 작용할 수 있는 합성 모노 또는 디글리세리드와 같은 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 구연산염 또는 인산염, 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은, 등장성의 조절을 위한 제제. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 투여 바이알에 포장될 수 있다. 생리식염수는 바람직한 보조제이다. 주사 가능한 약학적 조성물은 바람직하게는 멸균 상태이다.

[0313] 비경구, 안구내, 또는 경구 투여용으로 의도된 액체 형태의 치료적 또는 약학적 조성물은 적절한 투여량이 수득될 수 있게 하는 제제의 양을 함유해야 한다. 통상적으로, 이러한 양은 조성물 중 관심 제제의 적어도 0.01%이다. 경구 투여용으로 의도될 경우, 이러한 양은 조성물의 중량의 0.1 내지 약 70%가 되도록 다양화될 수 있다. 특정 경구 치료제 또는 약학적 조성물은 약 4% 내지 약 75%의 관심 제제를 함유한다. 소정의 구현예에서, 비경구 투여 단위가 희석 전 0.01 내지 10 중량%의 관심 제제를 함유하도록, 치료적 또는 약학적 조성물 및 제제가 제조된다.

[0314] 치료적 또는 약학적 조성물은 국소 투여용으로 의도될 수 있으며, 이러한 경우 담체는 용액, 유화액, 연고 또는 겔 베이스를 적절히 포함할 수 있다. 베이스는, 예를 들어, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광유, 희석제, 예컨대 물 및 알코올, 및 유화제 및 안정화제. 증점제가 국소 투여를 위한 치료적 또는 약학적 조성물 중에 존재할 수 있다. 경피 투여를 위해 의도된 경우, 조성물은 경피 패치 또는 이온삼투 장치를 포함할 수 있다.

[0315] 치료적 또는 약학적 조성물은 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하게 되는, 예를 들어 좌제 형태의 직장 투여용으로 의도될 수 있다. 직장 투여용 조성물은 적절한 비자극성 부형제로서 유성 베이스를 함유할 수 있다. 이러한 베이스는 비제한적으로, 라놀린, 코코아 버터, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0316] 치료적 또는 약학적 조성물은 고체 또는 액체 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 활성 성분 주위에 코팅 쉘을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 쉘을 형성하는 재료는 통상적으로 불활성이며, 예를 들어 당, 쉘락 및 다른 장용 코팅제로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 젤라틴 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 고체 또는 액체 형태의 치료적 또는 약학적 조성물은 제제에 결합하여 화합물의 전달을 보조하는 성분을 포함할 수 있다. 이러한 능력으로 작용할 수 있는 적절한 성분은 단클론 또는 다클론 항체, 하나 이상의 단백질 또는 리포좀을 포함한다.

[0317] 치료적 또는 약학적 조성물은 본질적으로 에어로졸로서 투여될 수 있는 투여 단위로 이루어질 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드성 성질의 시스템으로부터 가압 패키지로 이루어진 시스템에 이르는 다양한 시스템을 나타내는 데 사용된다. 전달은 액화 또는 압축 가스에 의해 또는 활성 성분을 분배하는 적절한 펌프 시스템에 의해 이루어질 수 있다. 에어로졸은 활성 성분(들)을 전달하기 위해 단상, 이상, 또는 삼상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로졸의 전달은 필요한 용기, 활성화제, 밸브, 서브컨테이너 등을 포함하며, 이는 함께 키트를 형성할 수 있다. 당업자는 불필요한 실험 없이 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있다.

[0318] 본원에 기술된 조성물은 시간 방출 제형 또는 코팅과 같은, 신체로부터 신속하게 제거되지 않도록 제제를 보호하는 담체와 함께 제조될 수 있다. 이러한 담체는 제어 방출 제형, 예컨대 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템, 및 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산 및 당업자에게 공지된 다른 것들을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0319] 약학적 조성물은 약학적 분야에 공지된 방법론에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여되도록 의도된 치료적 또는 약학적 조성물은 용액 형성을 위한 멸균 증류수와 함께, 염, 완충액 및/또는 안정화제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 균질한 용액 또는 현탁액의 형성을 용이하게 하기 위해 계면활성제가 첨가될 수 있다. 계면활성제는 수성 전달 시스템에서 제제의 용해 또는 현탁액의 균질화를 용이하게 하기 위해 제제와 비공유적으로 상호작용하는 화합물이다.

[0320] 치료적 또는 약학적 조성물은 치료적 유효량으로 투여될 수 있으며, 이는 사용되는 특정 화합물의 활성; 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간; 나이, 체중, 전반적인 건강, 성별, 및 대상체의 식단; 투여 모드 및 기간; 배출 속도; 약물 조합; 특정 장애 또는 병태의 중증도; 및 치료를 받는 대상체를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 경우, 치료적 유효 일일 투여량은 (70 kg 포유동물의 경우) 약 0.001 mg/kg(즉, 약 0.07 mg)

내지 약 100 mg/kg(즉, 약 7.0 g)이고; 바람직하게는, 치료적 유효 투여량은 (70 kg 포유동물의 경우) 약 0.01 mg/kg(즉, 약 0.7 mg) 내지 약 50 mg/kg(즉, 약 3.5 g)이고; 보다 바람직하게는, 치료적 유효 투여량은 (70 kg 포유동물의 경우) 약 1 mg/kg(즉, 약 70 mg) 내지 약 25 mg/kg(즉, 약 1.75 g)이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 매주, 2주마다, 또는 매월 투여된다. 특정 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 매주, 2주마다, 또는 매월, 예를 들어 약 1 내지 10 또는 1 내지 5 mg/kg, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0321] 또한, 환자 관리 키트가 제공되며, 이는: (a) 본원에 기술된 바와 같은 IL-11Rα에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및 선택적으로 (b) 적어도 하나의 추가 치료제를 포함한다. 특정 키트에서, (a) 및 (b)는 별도의 치료 조성물 중에 있다. 일부 키트에서, (a) 및 (b)는 동일한 치료 조성물 중에 있다.

[0322] 본원의 키트는 또한 치료 중인 증상, 또는 원하는 진단 용도에 적합하거나 요구되는 하나 이상의 추가 치료제 또는 다른 성분을 포함할 수 있다. 본원의 키트는 또한 의도된 전달 방식을 용이하게 하기 위해 필요하거나 요구되는 하나 이상의 주사기 또는 다른 구성요소(예를 들어, 스텐트, 이식 가능한 데포 등)를 포함할 수 있다.

[0323] 일부 구현예에서, 환자 관리 키트는 조성물(들) 및 정보 자료(들)를 위한 별도의 용기, 칸막이, 또는 구획부를 포함한다. 예를 들어, 조성물(들)은 병, 바이알, 또는 주사기 중에 함유될 수 있으며, 정보 자료(들)는 용기와 연관되어 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 키트의 별도의 요소는 단일의 분할되지 않은 용기 내에 포함된다. 예를 들어, 조성물은 라벨의 형태로 정보 자료가 부착된 병, 바이알 또는 주사기에 함유된다. 일부 구현예에서, 키트는 각각 항체 및 선택적으로 적어도 하나의 추가 치료제의 하나 이상의 단위 투여 형태(예를 들어, 본원에 기술된 투여 형태)를 함유하는 복수의(예를 들어, 팩 형태의) 개별 용기를 포함한다. 예를 들어, 키트는 복수의 주사기, 앰플, 호일 패킷, 또는 블리스터 팩을 포함하며, 이들 각각은 항체의 단일 단위 투여량 및 선택적으로 적어도 하나의 추가 치료제를 함유한다. 키트의 용기는 기밀성, 방수성(예를 들어, 수분 또는 증발의 변화에 대한 불투과성), 및/또는 차광성일 수 있다.

[0324] 환자 관리 키트는 조성물의 투여에 적합한 장치, 예를 들어 주사기, 흡입제, 점적기(예를 들어, 안구 점적기), 면봉(예를 들어, 면으로 된 면봉 또는 목재 면봉), 또는 임의의 해당 전달 장치를 선택적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 장치는 제제(들)의 계량된 투여량을 분배하는 이식형 장치이다. 또한, 예를 들어, 본원에 기술된 구성요소를 조합함으로써 키트를 제공하는 방법이 포함된다.

[0325] **발현 및 정제 시스템**

[0326] 특정 구현예는 본원에 기술된 항-IL-11Rα 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현하고 정제하기 위한 방법 및 관련 조성물을 포함한다. 이러한 재조합 항-IL-11Rα 항체는, 예를 들어 Sambrook 등의 문헌[1989, 전술함, 특히 섹션 16 및 17]; Ausubel 등의 문헌[1994, 전술함, 특히 10 및 16장]; 및 Coligan 등의 문헌[Current Protocols in Protein Science (John Wiley & Sons, Inc. 1995-1997), 특히 1, 5 및 6장]에 기술된 바와 같은 표준 프로토콜을 사용하여 용이하게 제조될 수 있다. 하나의 일반적인 예로서, 항-IL-11Rα 항체는: (a) 항-IL-11Rα 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하고 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 작제물을 제조하는 단계; (b) 작제물을 숙주 세포 내로 도입하는 단계; (c) 항-IL-11Rα 항체를 발현하도록 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 (d) 숙주 세포로부터 항-IL-11Rα를 단리하는 단계 중 하나 이상을 포함하는 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0327] 따라서, 특정 구현예는 본원에 기술된 항-IL-11Rα 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 이는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 및 폴리뉴클레오티드 및/또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함한다. 원하는 폴리펩티드를 발현시키기 위해, 항-IL-11Rα, 또는 기능적 등가물을 암호화하는 뉴클레오티드 서열이 적절한 발현 벡터, 즉 삽입된 코딩 서열의 전사 및 번역에 필요한 요소를 함유하는 벡터에 삽입될 수 있다. 당업자에게 공지된 방법이 관심 폴리펩티드 및 적절한 전사 및 번역 조절 요소를 암호화하는 서열을 함유하는 발현 벡터를 작제하는 데 사용될 수 있다. 이들 방법은 시험관 내 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 생체 내 유전자 재조합을 포함한다. 이러한 기술은 Sambrook 등의 문헌[Molecular Cloning, A Laboratory Manual (1989)], 및 Ausubel 등의 문헌[Current Protocols in Molecular Biology (1989)]에 기술되어 있다.

[0328] 다양한 발현 벡터/숙주 시스템이 공지되어 있으며, 이들은 폴리뉴클레오티드 서열의 함유 및 발현에 이용될 수 있다. 여기에는 다음이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다: 미생물, 예컨대 재조합 박테리오파지, 플라스미드, 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아; 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모; 바이러스 발현 벡터

(예를 들어, 바큘로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV) 또는 박테리아 발현 벡터(예를 들어, Ti 또는 pBR322 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유류 세포 및 보다 특정적으로는 인간 세포 시스템을 포함하는 동물 세포 시스템.

[0329] 발현 벡터에 존재하는 "조절 요소" 또는 "조절 서열"은 벡터(인핸서, 프로모터, 5' 및 3' 비번역 영역)의 비번역 영역이며, 이는 숙주 세포 단백질과 상호작용하여 전사 및 번역을 수행한다. 이러한 요소는 강도 및 특이성에 있어서 다양할 수 있다. 사용되는 벡터 시스템 및 숙주에 따라, 구성적 및 유도성 프로모터를 포함하는 임의의 수의 적절한 전사 및 번역 요소가 사용될 수 있다. 예를 들어, 박테리아 시스템에서 클로닝할 경우, 유도성 프로모터, 예컨대 PBLUESCRIPT 파지미드의 하이브리드 lacZ 프로모터(Stratagene, La Jolla, Calif.) 또는 PSPORT1 플라스미드(Gibco BRL, Gaithersburg, Md.) 등이 사용될 수 있다. 포유류 세포 시스템에서, 포유류 유전자 또는 포유류 바이러스로부터의 프로모터가 대체로 바람직하다. 폴리펩티드를 암호화하는 서열의 다수의 카피를 함유하는 세포주를 생성할 필요가 있는 경우, SV40 또는 EBV에 기초한 벡터가 유리하게는 적절한 선택성 마커와 함께 사용될 수 있다.

[0330] 박테리아 시스템에서, 발현된 폴리펩티드에 대해 의도된 용도에 따라 다수의 발현 벡터가 선택될 수 있다. 예를 들어, 많은 양이 필요한 경우, 용이하게 정제되는 융합 단백질의 높은 수준의 발현을 유도하는 벡터가 사용될 수 있다. 이러한 벡터는 다기능 대장균 클로닝 및 발현 벡터, 예컨대 BLUESCRIPT(Stratagene)(여기에서 관심 폴리펩티드를 암호화하는 서열은 아미노 말단 Met 및 b-갈락토시다제의 후속 7개 잔기에 대한 서열과 함께 프레임 내 벡터에 결찰됨으로써 하이브리드 단백질이 생성될 수 있음); pIN 벡터(Van Heeke & Schuster의 문헌[*J. Biol. Chem. 264*:5503 5509 (1989)]) 등를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. pGEX 벡터(Promega, Madison, Wis.) 또한 글루타티온 S-전이효소(GST)와 융합 단백질로서 외래 폴리펩티드를 발현시키는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 이러한 융합 단백질은 가용성이며, 글루타티온-아가로스 비드에 흡착한 다음 유리 글루타티온의 존재 하에 용리됨으로써 용해된 세포로부터 용이하게 정제될 수 있다. 이러한 시스템에서 만들어진 단백질은, 클로닝된 관심 폴리펩티드가 GST 모이어티로부터 임의로 방출될 수 있도록, 헤파린, 트롬빈, 또는 인자 XA 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계될 수 있다.

[0331] 특정 구현예는 대장균-기반 발현 시스템(예를 들어, Structural Genomics Consortium 등, Nature Methods . 5:135-146, 2008 참조)을 사용할 수 있다. 이들 및 관련 구현예는 적절한 발현 벡터를 생성하기 위해 결찰-독립적 클로닝(LIC)에 부분적으로 또는 완전히 의존할 수 있다. 특정 구현예에서, 단백질 발현은 T7 RNA 중합효소(예를 들어, pET 벡터 시리즈)에 의해 조절될 수 있다. 이들 및 관련 구현예는 T7-매개 발현을 지원하고, 개선된 표적 단백질 안정성을 위해 lon 및 ompT 프로테아제가 결핍된 BL21의 lDE3 리소겐인 발현 숙주 균주 BL21(DE3)을 이용할 수 있다. 또한, ROSETTA™(DE3) 및 Rosetta 2(DE3) 균주와 같은, 대장균에서 거의 사용되지 않는 tRNA를 암호화하는 플라스미드를 운반하는 발현 숙주 균주가 포함된다. 세포 용해 및 샘플 취급은 또한 상표 BENZONASE® 뉴클레아제 및 BUGBUSTER® 단백질 추출 시약으로 판매되는 시약을 사용하여 개선될 수 있다. 세포 배양의 경우, 자동 유도 배지는 고 처리량 발현 시스템을 포함하는 다수의 발현 시스템의 효율을 개선할 수 있다. 이러한 유형의 배지(예를 들어, OVERNIGHT EXPRESS™ Autoinduction System)는 IPTG와 같은 인공 유도제를 첨가하지 않고도 대사 이동을 통해 단백질 발현을 점진적으로 유도한다. 특정 구현예는 헥사히스티딘 태그(예컨대, 상표 HIS·TAG® 융합물로 판매되는 것들)에 이어서, 고정화된 금속 친화도 크로마토그래피(IMAC) 정제, 또는 관련 기술을 사용한다. 그러나, 특정 양태에서, 임상 등급 단백질은 친화도 태그를 사용하거나 사용하지 않고 대장균 내포체로부터 단리될 수 있다(예를 들어, Shimp 등의 문헌[*Protein Expr Purif*. 50:58-67, 2006] 참조). 또 다른 예로서, 저온에서의 대장균 중 단백질의 과발현이 이들의 용해도 및 안정성을 개선시키기 때문에, 특정 구현예는 저온 충격 유도 대장균 고-수율 생산 시스템을 사용할 수 있다(예를 들어, Qing 등의 문헌[Nature Biotechnology. 22:877-882, 2004] 참조).

[0332] 고밀도 박테리아 발효 시스템 또한 포함된다. 예를 들어, 랄스토니아 유트로파(Ralstonia eutropha)의 고 세포 밀도 배양은 150 g/L 초과의 세포 밀도의 단백질 생산, 및 10 g/L 초과의 역가로의 재조합 단백질의 발현을 가능하게 한다.

[0333] 효모 사카로마이세스 세레비시아(Saccharomyces cerevisiae)에서, 알파 인자, 알코올 산화효소, 및 PGH와 같은 구성적 또는 유도성 프로모터를 함유하는 다수의 벡터가 사용될 수 있다. 이에 대한 검토에 대해, Ausubel 등의 문헌(전술함) 및 Grant 등의 문헌[Methods Enzymol. 153:516-544 (1987)]을 참조한다. 또한, 피키아 판도리스(Pichia pandoris) 발현 시스템이 포함된다(예를 들어, Li 등의 문헌[Nature Biotechnology. 24, 210 - 215,

2006]; 및 Hamilton 등의 문헌[Science, 301:1244, 2003] 참조). 특정 구현예는, 무엇보다도 인간화 N-당질화 경로를 갖는 효모를 포함하는, 단백질을 선택적으로 당질화하도록 조작된 효모 시스템을 포함한다(예를 들어, Hamilton 등의 문헌[Science. 313:1441-1443, 2006]; Wildt 등의 문헌[Nature Reviews Microbiol. 3:119-28, 2005]; 및 Gerngross 등의 문헌[Nature-Biotechnology. 22:1409 -1414, 2004]; 미국 특허 제7,629,163호; 제7,326,681호; 및 제7,029,872호 참조). 단지 예로서, 재조합 효모 배양물은 특히 Fernbach Flask 또는 15L, 50L, 100L, 및 200L 발효기에서 성장될 수 있다.

[0334] 식물 발현 벡터가 사용되는 경우, 폴리펩티드를 암호화하는 서열의 발현은 다수의 프로모터 중 어느 하나에 의해 유도될 수 있다. 예를 들어, CaMV의 35S 및 19S 프로모터와 같은 바이러스 프로모터는 단독으로 사용되거나 TMV로부터의 오메가 리더 서열과 조합하여 사용될 수 있다(Takamatsu의 문헌[EMBO J. 6:307-311 (1987)]). 대안적으로, RUBISCO의 소형 서브유닛과 같은 식물 프로모터 또는 열충격 프로모터가 사용될 수 있다(Coruzzi 등의 문헌[EMBO J. 3:1671-1680 (1984)]; Broglie 등의 문헌[Science 224:838-843 (1984)]; 및 Winter 등의 문헌[Results Probl. Cell Differ. 17:85-105 (1991)] 참조). 이들 작제물은 직접 DNA 형질전환 또는 병원균 매개 형질감염에 의해 식물 세포 내로 도입될 수 있다. 이러한 기술은 일반적으로 이용 가능한 다수의 검토 문헌에 기술되어 있다(예를 들어, Hobbs의 문헌[McGraw Hill, Yearbook of Science and Technology, pp. 191-196 (1992)] 참조).

[0335] 곤충 시스템 또한 관심 폴리펩티드를 발현하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 일 시스템에서, 아우토그라파 칼리포르니카 핵 다각체증 바이러스(Autographa californica nuclear polyhedrosis virus, AcNPV)는 스포돕테라 푸르기페르다(Spodoptera frugiperda) 세포 또는 트리코프루시아(Trichoplusia) 세포에서 외래 유전자를 발현하는 벡터로서 사용된다. 폴리펩티드를 암호화하는 서열은 다면체 유전자와 같은 바이러스의 비-필수 영역 내로 클로닝되고, 다면체 프로모터의 조절 하에 배치될 수 있다. 폴리펩티드 암호화 서열의 성공적인 삽입은 다면체 유전자를 불활성화시키고 코트 단백질이 결여된 재조합 바이러스를 생산할 것이다. 이어서, 재조합 바이러스는, 예를 들어, 관심 폴리펩티드가 발현될 수 있는 S. 푸르기페르다 세포 또는 트리코프루시아 세포를 감염시키는 데 사용될 수 있다(Engelhard 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:3224-3227 (1994)] 참조). 또한, SF9, SF21, 및 T. ni 세포를 이용하는 것들을 포함하는 바큘로바이러스 발현 시스템이 포함된다(예를 들어, Murphy 및 Piwnica-Worms의 문헌[Curr Protoc Protein Sci. 5장: 유닛 5.4, 2001] 참조). 곤충 시스템은 포유류 시스템과 유사한 번역 후 변형을 제공할 수 있다.

[0336] 포유류 숙주 세포에서, 다수의 바이러스 기반 발현 시스템이 일반적으로 이용 가능하다. 예를 들어, 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우, 관심 폴리펩티드를 암호화하는 서열은 후기 프로모터 및 삼자 리더 서열로 이루어진 아데노바이러스 전사/번역 복합체에 결찰될 수 있다. 바이러스 게놈의 비-필수 E1 또는 E3 영역에 대한 삽입을 통해 감염된 숙주 세포에서 폴리펩티드를 발현할 수 있는 생존 가능한 바이러스를 얻을 수 있다(Logan & Shenk의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:3655-3659 (1984)] 참조). 또한, 루스 육종 바이러스(RSV) 인핸서와 같은 전사 인핸서가 포유류 숙주 세포에서의 발현을 증가시키는 데 사용될 수 있다.

[0337] 유용한 포유류 숙주 세포주의 예는 다음을 포함한다: SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주(현탁 배양물에서 성장을 위해 서브클로닝된 293 또는 293 세포, Graham 등의 문헌[J. Gen Virol. 36:59 (1977)]); 아기 햄스터 신장 세포(BHK, ATCC CCL 10); 마우스 세르톨리 세포(TM4, Mather의 문헌[Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)]); 원숭이 신장 세포(CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁경부암 세포(HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포(MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포(W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포(Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양(MMT 060562, ATCC CCL51); TR1 세포(Mather 등의 문헌[Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암 세포주(Hep G2). 다른 유용한 포유류 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포를 포함하는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub 등의 문헌[PNAS USA 77:4216 (1980)]); 및 NSO 및 Sp2/0과 같은 골수종 세포주를 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유류 숙주 세포주에 대한 검토는, 예를 들어, Yazaki 및 Wu의 문헌[Methods in Molecular Biology, Vol. 248(B. K.C Lo 편집, Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 255-268]을 참조한다. 소정의 바람직한 포유류 세포 발현 시스템은 CHO 및 HEK293-세포 기반 발현 시스템을 포함한다. 포유류 발현 시스템은 당업계에 공지된 것들 중에서, 예를 들어, T-플라스크, 롤러 병, 또는 세포 팩토리, 또는 현탁액 배양물, 예를 들어, 1L 및 5L 스피너, 5L, 14L, 40L, 100L 및 200L 교반 탱크 생물반응기, 또는 20/50L 및 100/200L WAVE 생물반응기 중에서의 부착된 세포주를 이용할 수 있다.

[0338] 또한, 단백질의 무세포 발현이 포함된다. 이들 및 관련 구현예는 일반적으로, 정제된 RNA 중합효소, 리보솜,

tRNA 및 리보뉴클레오티드를 이용하며; 이들 시약은 세포로부터 또는 세포 기반 발현 시스템으로부터의 추출에 의해 생산될 수 있다.

[0339] 특정 개시 신호가 또한 관심 폴리펩티드를 암호화하는 서열의 보다 효율적인 번역을 달성하는 데 사용될 수 있다. 이러한 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열을 포함한다. 폴리펩티드, 이의 개시 코돈, 및 상류 서열을 암호화하는 서열이 적절한 발현 벡터 내에 삽입되는 경우, 추가적인 전사 또는 번역 제어 신호는 필요하지 않을 수 있다. 그러나, 코딩 서열 또는 이의 일 부분만이 삽입되는 경우, ATG 개시 코돈을 포함하는 외인성 번역 제어 신호가 제공되어야 한다. 또한, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 정확한 판독 프레임 내에 있어야 한다. 외인성 번역 요소 및 개시 코돈은 천연 및 합성 둘 모두로부터의 다양한 기원을 가질 수 있다. 발현 효율은 문헌(Scharf 등의 문헌[Results Probl. Cell Differ. 20:125-162 (1994)])에 기술된 바와 같이 사용되는, 특정 세포 시스템에 적합한 인핸서를 포함시킴으로써 향상될 수 있다.

[0340] 또한, 숙주 세포 균주는 삽입된 서열의 발현을 조절하거나 원하는 방식으로 발현된 단백질을 처리하는 능력에 대해 선택될 수 있다. 폴리펩티드의 이러한 변형은, 아세틸화, 카르복실화, 글리코실화, 인산화, 지질화, 및 아실화와 같은 번역 후 변형을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 단백질의 "전구적" 형태를 절단하는 번역 후 가공이 정확한 삽입, 폴딩 및/또는 기능을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 번역 후 활성에 대한 특이적 세포 기계 및 특징 메커니즘을 갖거나 심지어 결여된 박테리아 세포에 추가하여, 외래 단백질의 정확한 변형 및 처리를 보장하기 위해 효모, CHO, HeLa, MDCK, HEK293, 및 W138과 같은 상이한 숙주 세포가 선택될 수 있다.

[0341] 재조합 단백질의 장기간, 고-수율 생산의 경우, 일반적으로 안정적인 발현이 바람직하다. 예를 들어, 관심 폴리뉴클레오티드를 안정적으로 발현하는 세포주는 바이러스 복제 기점 및/또는 내인성 발현 요소 및 선택성 마커 유전자를 함유할 수 있는 발현 벡터를 사용하여, 동일하거나 상이한 벡터 상에서 형질변환될 수 있다. 벡터의 도입에 이어서, 세포는 선택성 배지로 전환되기 전 농축 배지에서 약 1-2일 동안 성장할 수 있다. 선택성 마커의 목적은 선택에 대한 내성을 부여하는 것이며, 이의 존재는 도입된 서열을 성공적으로 발현하는 세포의 성장 및 회수를 가능하게 한다. 안정적으로 형질전환된 세포의 내성 클론은 세포 유형에 적절한 조직 배양 기술을 사용하여 증식될 수 있다. 일시적 형질감염 또는 감염에 의한 것과 같은 일시적 생산 또한 사용될 수 있다. 일시적 생산에 적합한 예시적인 포유류 발현 시스템은 HEK293 및 CHO 기반 시스템을 포함한다.

[0342] 형질전환되거나 형질도입된 세포주를 회수하는 데에는 다양한 선택 시스템이 사용될 수 있다. 이들은 tk- 또는 aprt- 세포에 각각 사용될 수 있는 단순 포진 바이러스 티미딘 키나아제(Wigler 등의 문헌[Cell 11:223-232 (1977)]) 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(Lowy 등의 문헌[Cell 22:817-823 (1990)]) 유전자를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 항대사물, 항생제 또는 제초제 내성이 선택의 기준으로서 사용될 수 있다: 예를 들어, 메토트렉세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr(Wigler 등의 문헌[PNAS USA. 77:3567-70 (1980)]); 아미노글리코시드, 네오마이신 및 G-418에 대한 내성을 부여하는 npt(Colbere-Garapin 등의 문헌[J. Mol. Biol. 150:1-14 (1981)]); 및 각각 클로르설푸론 및 포스피노트리신 아세틸트랜스퍼라아제에 대한 내성을 부여하는 als 또는 pat(Murry, 전술함). 추가의 선택 가능한 유전자, 예를 들어, 세포가 트립토판 대신에 인돌을 이용할 수 있게 하는 trpB, 또는 세포가 히스티딘 대신에 히스티놀을 이용할 수 있게 하는 hisD가 기술되었다(Hartman & Mulligan의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:8047-51 (1988]) 참조). 가시적 마커, 예컨대 녹색 형광 단백질(GFP) 및 다른 형광 단백질(예를 들어, RFP, YFP), 안토시아닌, b-글루쿠로니다아제 및 이의 기질 GUS, 및 루시페라아제 및 이의 기질 루시페린과 같은 마커가 주로 사용되고 있으며, 이는 형질전환체를 식별할 뿐만 아니라 특정 벡터 시스템에 기인하는 일시적 또는 안정적인 단백질 발현의 양을 정량화하는 데에도 널리 사용된다(예를 들어, Rhodes 등의 문헌[Methods Mol. Biol. 55:121-131 (1995)] 참조).

[0343] 고 처리량 단백질 생산 시스템, 또는 마이크로 생산 시스템 또한 포함된다. 특정 양태는, 예를 들어 금속 킬레이트-변형 슬라이드 표면 또는 MagneHis Ni-입자 상에서의 단백질 발현 및 정제를 위해 헥사-히스티딘 융합 태그를 이용할 수 있다(예를 들어, Kwon 등의 문헌[BMC Biotechnol. 9:72, 2009]; 및 Lin 등의 문헌[Methods Mol Biol. 498:129-41, 2009] 참조). 또한, 고 처리량 무세포 단백질 발현 시스템이 포함된다(예를 들어, Sitaraman 등의 문헌[Methods Mol Biol. 498:229-44, 2009] 참조). 이들 및 관련 구현예는, 예를 들어, 관심 IL-11Rα 폴리펩티드(들)와 상호작용하는 항체 및 항원 결합 도메인을 식별하기 위해 라이브러리를 스크리닝하는 데 사용될 수 있는 항체의 마이크로어레이를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0344] 해당 산물에 특이적인 다클론 또는 단클론 항체와 같은 결합제 또는 항체를 사용하여, 폴리뉴클레오티드-암호화 산물의 발현을 검출하고 측정하기 위한 다양한 프로토콜이 당업계에 공지되어 있다. 이의 예는 효소-결합 면역

흡착 분석(ELISA), 웨스턴 면역블롯, 방사성 면역분석(RIA), 및 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 포함한다. 이들 및 다른 검정은, 특히, Hampton 등의 문헌[Serological Methods, a Laboratory Manual (1990)] 및 Maddox 등의 문헌[J. Exp. Med. 158:1211-1216 (1983)]에 기술되어 있다.

[0345] 광범위하고 다양한 표지 및 접합 기술이 당업자에게 공지되어 있으며, 이들은 다양한 핵산 및 아미노산 검정에 사용될 수 있다. 폴리뉴클레오티드와 관련된 서열을 검출하기 위한 표지된 혼성화 또는 PCR 프로브를 생성하기 위한 수단은 올리고표지화, 닉 번역, 말단 표지화 또는 표지된 뉴클레오티드를 사용하는 PCR 증폭을 포함한다. 대안적으로, 서열 또는 이의 임의의 부분은 mRNA 프로브의 생성을 위해 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 이러한 벡터는 당업계에 공지되어 있고, 상업적으로 이용 가능하며, T7, T3, 또는 SP6과 같은 적절한 RNA 중합효소 및 표지된 뉴클레오티드의 첨가에 의해 시험관 내에서 RNA 프로브를 합성하는 데 사용될 수 있다. 이들 절차는 상업적으로 이용 가능한 다양한 키트를 사용하여 수행될 수 있다. 사용될 수 있는 적절한 리포터 분자 또는 표지는, 방사성 핵종, 효소, 형광제, 화학발광제, 또는 발색제뿐만 아니라 기질, 보조인자, 억제제, 자성 입자 등을 포함한다.

[0346] 관심 폴리뉴클레오티드 서열로 형질전환된 숙주 세포는 세포 배양물로부터의 단백질의 발현 및 회수에 적합한 조건 하에서 배양될 수 있다. 소정의 특정 구현예는 무혈청 세포 발현 시스템을 사용한다. 이의 예는 무혈청 배지 상에서 성장할 수 있는 HEK293 세포 및 CHO 세포를 포함한다(예를 들어, Rosser 등의 문헌[Protein Expr. Purif. 40:237-43, 2005]; 및 미국 특허 제6,210,922호 참조).

[0347] 재조합 세포에 의해 생산된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 사용된 서열 및/또는 벡터에 따라 세포 내에서 분비되거나 이에 함유될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 폴리뉴클레오티드를 함유하는 발현 벡터는 원핵 또는 진핵 세포막을 통해 암호화된 폴리펩티드의 분비를 유도하는 신호 서열을 함유하도록 설계될 수 있다. 다른 재조합 구성은 관심 폴리펩티드를 암호화하는 서열을 가용성 단백질의 정제 및/또는 검출을 용이하게 할 폴리펩티드 도메인을 암호화하는 뉴클레오티드 서열에 연결하는 데 사용될 수 있다. 이러한 도메인의 예는 절단성 및 비절단성 친화도 정제 및 에피토프 태그, 예컨대 아비딘, FLAG 태그, 폴리-히스티딘 태그(예를 들어, 6xHis), cMyc 태그, V5-태그, 글루타티온 S-전이효소(GST) 태그 등을 포함한다.

[0348] 재조합 세포에 의해 생산된 단백질은 당업계에 공지된 다양한 기술에 따라 정제되고 특성화될 수 있다. 단백질 정제를 수행하고 단백질 순도를 분석하기 위한 예시적인 시스템은 고속 단백질 액체 크로마토그래피(FPLC)(예를 들어, AKTA 및 Bio-Rad FPLC 시스템), 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)(예를 들어, Beckman 및 Waters HPLC)를 포함한다. 정제를 위한 예시적인 화학적 방법은, 당업계에 공지된 것들 중, 이온 교환 크로마토그래피(예를 들어, Q, S), 크기 배제 크로마토그래피, 염 구배, 친화도 정제(예를 들어, Ni, Co, FLAG, 말토오스, 글루타티온, 단백질 A/G), 겔 여과, 역상, 세라믹 HYPERD® 이온 교환 크로마토그래피, 및 소수성 상호작용 컬럼(HIC)을 포함한다. 또한, SDS-PAGE(예를 들어, 쿠마시, 은 염색), 면역블롯, 브래드포드, 및 ELISA와 같은 분석 방법이 포함되며, 이들은 일반적으로 단백질 조성물의 순도를 측정하기 위해, 생산 또는 정제 공정의 임의의 단계 동안 사용될 수 있다.

[0349] 또한, 항-IL-11Rα 항체 및 이의 항원 결합 단편, 및 농축된 가용성 단백질을 포함하는 조성물을 농축하는 방법이 포함된다. 특정 양태에서, 항-IL-11Rα 항체의 농축 용액은 약 5 mg/mL; 또는 약 8 mg/mL; 또는 약 10 mg/mL; 약 15 mg/mL; 또는 약 20 mg/mL 또는 그 이상의 농도로 단백질을 포함한다.

[0350] 일부 양태에서, 조성물은, 예를 들어, 항-IL-11Rα 항체가, 예를 들어 크기 배제 크로마토그래피, 동적 광 산란, 및/또는 분석적 초원심분리에 의해 평가될 경우, 하나의 겉보기 분자량 형태로 주로(즉, 적어도 약 90% 이상) 존재하는 실질적인 단분산성이다.

[0351] 일부 양태에서, 조성물은 (단백질 기준) 적어도 약 90%, 또는 일부 양태에서 적어도 약 95% 순도, 또는 일부 구현예에서 적어도 약 98% 순도의 순도를 갖는다. 순도는 당업계에 공지된 임의의 통상적인 분석 방법을 통해 결정될 수 있다.

[0352] 일부 양태에서, 조성물은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만, 약 1% 미만의 고분자량 응집체 함량을 갖는다. 고분자량 응집체 함량은, 예를 들어 크기 배제 크로마토그래피, 동적 광 산란, 및/또는 분석 초원심분리를 포함하는 다양한 분석 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0353] 본원에서 고려되는 농도 접근법의 예는 동결건조를 포함하며, 이는 통상적으로 해당 용액이 관심 단백질 이외의 가용성 성분을 거의 함유하지 않을 경우 사용된다. 동결건조는 종종 HPLC 실행 후에 수행되며, 혼합물로부터 대부분의 또는 모든 휘발성 성분을 제거할 수 있다. 또한, 단백질 용액을 농축시키기 위해 통상적으로 하나 이상

의 선택적인 투과성 막을 사용하는 한외여과 기술이 포함된다. 막은 물과 소분자가 이를 통과하여 단백질을 보유할 수 있게 하며; 용액은 다른 기술 중에서도 기계식 펌프, 가스 압력, 또는 원심분리에 의해 막에 대해 강제될 수 있다.

[0354] 특정 구현예에서, 항-IL-11Rα 항체, 시약, 또는 관련 제제는 당업계의 일상적인 기술에 따라 측정 시 적어도 약 90%의 순도를 갖는다. 특정 구현예에서, 항-IL-11Rα 조성물은 적어도 약 95%의 순도를 갖는다. 치료 또는 약학적 조성물과 같은 특정 구현예에서, 항-IL-11Rα 항체 조성물은 적어도 약 97% 또는 98% 또는 99%의 순도를 갖는다. 일부 구현예에서, 예컨대 기준 시약 또는 연구 시약으로서 사용될 경우, 항-IL-11Rα 항체는 보다 낮은 순도를 가질 수 있으며, 적어도 약 50%, 60%, 70%, 또는 80%의 순도를 가질 수 있다. 순도는 전체적으로 또는 선택된 성분, 예컨대 다른 단백질, 예를 들어 단백질 기반의 순도와 관련하여 측정될 수 있다.

[0355] 정제된 항체는 또한 이들의 생물학적 특성에 따라 특성화될 수 있다. 결합 친화도 및 결합 동역학은 당업계에 공지된 다양한 기술, 예컨대 비표지된 상호작용제를 실시간으로 검출할 수 있게 하는 광학 현상인 표면 플라스몬 공명(SPR)을 이용하는 Biacore® 및 관련 기술에 따라 측정될 수 있다. SPR-기반 바이오센서는 친화도 및 동역학 둘 모두의 관점에서 활성 농도의 결정, 스크리닝 및 특성분석에 사용될 수 있다. 하나 이상의 정형 또는 비-정형 생물학적 활성의 존재 또는 수준은, 본원에 기술된 바와 같은, 생물학적 활성의 형광 또는 발광 표시자와 같은 판독 또는 표시자에 기능적으로 커플링되는, 선택된 항-IL-11Rα 항체의 세포 결합 파트너를 이용하는 것을 포함하는, 세포 기반 분석에 따라 측정될 수 있다.

[0356] 소정의 구현예에서, 전술한 바와 같이, 조성물은 실질적으로 엔도톡신을 포함하지 않는다: 즉, 예를 들어 조성물은 약 또는 적어도 약 95%로 엔도톡신이 없거나, 약 또는 적어도 약 99%로 엔도톡신이 없거나, 약 또는 적어도 약 99.99%로 엔도톡신이 없다. 엔도톡신의 존재는 본원에 기술된 바와 같이, 당업계의 통상적인 기술에 따라 검출될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 실질적으로 무혈청 배지 중 포유류 또는 인간 세포와 같은 진핵 세포로부터 제조된다. 소정의 구현예에서, 본원에서 언급된 바와 같이, 조성물은 항체의 약 10 EU/mg 미만, 또는 항체의 약 5 EU/mg 미만, 항체의 약 3 EU/mg 미만, 또는 항체의 약 1 EU/mg 미만의 엔도톡신 함량을 갖는다.

[0357] 소정의 구현예에서, 조성물은 약 10 wt/wt% 미만의 고분자량 응집체, 또는 약 5 wt/wt 미만의 고분자량 응집체, 또는 약 2 wt/wt 미만의 고분자량 응집체, 또는 약 1 wt/wt 미만의 고분자량 응집체를 포함한다.

[0358] 또한, 단백질 기반 분석 검정 및 방법이 포함되며, 이는 다른 특성 중에서도, 예를 들어 단백질 순도, 크기, 용해도 및 응집 정도를 평가하는 데 사용될 수 있다. 단백질 순도는 다수의 방식으로 평가될 수 있다. 예를 들어, 순도는 일차 구조, 고차 구조, 크기, 전하, 소수성, 및 당질화에 기초하여 평가될 수 있다. 일차 구조를 평가하기 위한 방법의 예는 N-말단 및 C-말단 시퀀싱 및 펩티드-매핑을 포함한다(예를 들어, Allen 등의 문헌[Biologicals. 24:255-275, 1996] 참조). 고차 구조를 평가하기 위한 방법의 예는, 원편광 이색성(circular dichroism)(예를 들어, Kelly 등의 문헌[Biochim Biophys Acta. 1751:119-139, 2005] 참조), 형광 분광법(예를 들어, Meagher 등의 문헌[J. Biol. Chem. 273:23283-89, 1998]), FT-IR, 아미드 수소-중수소 교환 동역학, 시차주사 열량측정, NMR 분광분석, 형태 민감성 항체와의 면역 반응성을 포함한다. 고차 구조는 또한 pH, 온도, 또는 첨가된 염과 같은 다양한 파라미터의 함수로서 평가될 수 있다. 단백질 특성, 예컨대 단백질의 크기를 평가하기 위한 방법의 예는, 분석 초원심분리 및 크기 배제 HPLC(SEC-HPLC)를 포함하며, 전하를 측정하기 위한 예시적인 방법은 이온 교환 크로마토그래피 및 등전점 전기영동을 포함한다. 소수성은, 예를 들어, 역상 HPLC 및 소수성 상호작용 크로마토그래피 HPLC에 의해 평가될 수 있다. 당질화는 약동학(예를 들어, 제거), 형태 또는 안정성, 수용체 결합, 및 단백질 기능에 영향을 미칠 수 있으며, 예를 들어 질량 분광분석 및 핵 자기 공명(NMR) 분광분석에 의해 평가될 수 있다.

[0359] 전술한 바와 같이, 특정 구현예는 다른 응용 방법 중에서도, 순도, 크기(예를 들어, 크기 균질성) 또는 응집 정도와 같은 단백질 특성을 평가하고/하거나 단백질을 정제하기 위한 SEC-HPLC의 사용을 포함한다. 또한, 겔-여과 크로마토그래피(GFC) 및 겔-투과 크로마토그래피(GPC)를 포함하는 SEC는, 용액 중의 분자가 다공성 물질에서 이의 크기, 또는 보다 구체적으로는 이들의 유체역학적 부피, 확산 계수, 및/또는 표면 특성에 기초하여 분리되는 크로마토그래피 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 일반적으로 생물학적 분자를 분리하고, 중합체의 분자량 및 분자량 분포를 결정하는 데 사용된다. 통상적으로, 생물학적 또는 단백질 샘플(예컨대, 본원에 제공되고 당업계에 공지된 단백질 발현 방법에 따라 생산된 단백질 추출물)은 정의된 고정상(다공성 물질), 바람직하게는 샘플 내의 단백질과 상호작용하지 않는 상을 갖는 선택된 크기 배제 컬럼 내에 로딩된다. 소정의 양태에서, 고정상은 유리 또는 스틸 컬럼 내에서 조밀한 3차원 매트릭스로 충진된 불활성 입자로 구성된다. 이동상은 순수한 물, 수성 완충액, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 고정상 입자는 통상적으로 특정 크기 미만의 분자만이

진입할 수 있게 하는 작은 기공 및/또는 채널을 갖는다. 따라서, 큰 입자는 이들 기공 및 채널로부터 배제되며, 고정상과의 제한된 상호작용으로 인해 실험의 시작 시 해당 입자는 "완전히 배제된" 피크로서 용리된다. 기공 내에 끼워질 수 있는 더 작은 분자는 유동하는 이동상으로부터 제거되며, 이들이 고정상 기공에 고정되는 데 소비하는 시간은, 부분적으로, 이들이 침투하는 기공 내로 얼마나 멀리 있는지에 따라 달라진다. 이동상 유동으로부터의 이들의 제거는 이들이 컬럼으로부터 용리되는 데 더 오랜 시간이 걸리게 하며, 해당 크기의 차이에 따라 입자는 분리된다. 주어진 크기 배제 컬럼은 분리될 수 있는 분자량의 범위를 갖는다. 전반적으로, 상한치보다 큰 분자는 고정상에 의해 포획되지 않을 것이고, 하한치보다 작은 분자는 고정상에 완전히 진입하여 단일 밴드로서 용리될 것이며, 해당 범위 내의 분자는 유체역학적 부피와 같은 이들의 특성에 의해 정의된 상이한 속도로 용리될 것이다. 약학적 단백질을 사용하는 해당 방법의 예에 대해, Bruner 등의 문헌[Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 15: 1929-1935, 1997]을 참조한다.

[0360] 임상 적용을 위한 단백질 순도는 또한, 예를 들어, Anicetti 등의 문헌 [Trends in Biotechnology. 7:342-349, 1989]에 기술되어 있다. 단백질 순도를 분석하기 위한 보다 최근의 기술은 단백질 및 핵산의 신속한 분석을 위한 자동화된 플랫폼인 LabChip GXII를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 이는 단백질의 역가, 크기 및 순도 분석에 대한 고 처리량 분석 성능을 제공한다. 특정 비제한적인 구현예에서, 단백질 단편 및 항체와 같은 임상 등급 단백질은, 다른 방법 중에서도, 적어도 2개의 직교 단계의 크로마토그래피 물질의 조합을 사용함으로써 수득될 수 있다(예를 들어, Therapeutic Proteins: Methods and Protocols. Vol. 308, Smales 및 James 편집, Humana Press Inc., 2005 참조). 통상적으로, 단백질 제제(예를 들어, 항체 및 항원 결합 단편)는 당업계에 공지되고 본원에 기술된 기술에 따라 측정할 경우, 실질적으로 엔도톡신을 갖지 않는다.

[0361] 단백질 용해도 검정 또한 포함된다. 이러한 검정은, 예를 들어 재조합 생산을 위한 최적의 성장 및 정제 조건을 결정하고, 완충액(들)의 선택을 최적화하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 선택을 최적화하기 위해 사용될 수 있다. 용해도 또는 응집은 온도, pH, 염, 및 다른 첨가제의 존재 또는 부재를 포함하는 다양한 파라미터에 따라 평가될 수 있다. 용해도 스크리닝 검정의 예는, 다른 것들 중에서도, 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 종말점으로서 탁도 또는 다른 척도를 사용하여 단백질 용해도를 측정하는 마이크로플레이트 기반 방법, 정제된 재조합 단백질의 용해도를 분석하기 위한 고 처리량 검정(예를 들어, Stenvall 등의 문헌[Biochim Biophys Acta. 1752:6-10, 2005] 참조), 유전자 마커 단백질의 구조적 보완을 사용하여 생체 내에서 단백질 폴딩 및 용해도를 모니터링 및 측정하는 검정(예를 들어, Wigley 등의 문헌[Nature Biotechnology. 19:131-136, 2001] 참조), 및 주사 전기화학 현미경(SECM)을 사용하는 대장균 중 재조합 단백질 용해도의 전기화학 스크리닝(예를 들어, Nagamine 등의 문헌[Biotechnology and Bioengineering. 96:1008-1013, 2006] 참조). 증가된 용해도(또는 감소된 응집)을 갖는 항체는 단백질 용해도에 대한 간단한 생체 내 검정을 포함하는, 당업계의 통상적인 기술에 따라 식별되거나 선택될 수 있다(예를 들어, Maxwell 등의 문헌[Protein Sci. 8:1908-11, 1999] 참조).

[0362] 단백질 용해도 및 응집은 또한 동적 광 산란 기술에 의해 측정될 수 있다. 응집은 가용성/불용성, 공유/비공유, 가역적/비가역적, 및 고유/변성된 상호작용 및 특성을 포함하는 여러 유형의 상호작용 또는 특성을 포함하는 일반적인 용어이다. 단백질 치료제의 경우, 응집체의 존재는 일반적으로 응집체가 면역원성 반응(예를 들어, 작은 응집체)을 야기할 수 있거나, 투여 시 이상반응(예를 들어, 미립자)을 야기할 수 있다는 우려로 인해 바람직하지 않은 것으로 간주된다. 동적 광 산란은 현탁액 중의 작은 입자 또는 용액 중의 단백질과 같은 중합체의 크기 분포 프로파일을 결정하는 데 사용될 수 있는 기술을 지칭한다. 광자 상관 분광법(PCS) 또는 준탄성 광 산란(QELS)으로도 지칭되는 이러한 기술은 산란된 광을 사용하여 단백질 입자의 확산 속도를 측정한다. 산란 강도의 변동은 용액 중 분자 및 입자의 브라운 운동(Brownian motion)으로 관찰될 수 있다. 이러한 운동 데이터는 샘플에 대한 크기 분포를 유도하기 위해 통상적인 방법으로 처리될 수 있으며, 여기에서 크기는 단백질 입자의 스톡스(Stokes) 반경 또는 유체역학적 반경으로 주어진다. 유체역학적 크기는 질량 및 형상(모양) 둘 모두에 의존한다. 동적 산란은 광범위한 질량을 함유하는 샘플에서도 매우 소량의 응집 단백질(<0.01 중량%)의 존재를 검출할 수 있다. 이는 또한, 예를 들어 상승된 온도에서 변화의 실시간 모니터링에 의존하는 응용을 포함하여, 상이한 제형의 안정성을 비교하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 특정 구현예는 본 개시의 항체를 함유하는 샘플에서 응집체의 용해도 및/또는 존재를 분석하기 위한 동적 광 산란의 사용을 포함한다.

[0363] 전술한 구현예가 이해의 명확성을 위해 예시 및 실시예로서 일부 상세히 설명되었지만, 첨부된 청구범위의 사상 또는 범주를 벗어나지 않고 특정 변경 및 수정이 이루어질 수 있다는 것이 본 개시의 교시를 고려하여 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 다음의 실시예는 단지 예시로서 제공되며 제한하기 위한 것은 아니다. 당업자는 본질적으로 유사한 결과를 얻기 위해 변경되거나 변형될 수 있는 다양한 중요하지 않은 파라미터를 용이하게 인식

할 것이다.

[0364] **실시예**

[0365] **실시예 1**

[0366] **항-IL-11Rα 항체**

[0367] 예를 들어, 8E2 및 TS7로 지정된 항체를 포함하여, 미국 특허 제9,796,782호; 및 제9,340,618호에 기술된 항체에 비해 개선된 항-IL--11Rα 항체를 생성하기 위한 연구를 수행하였다. 예를 들어, 이종성을 감소시키고 개발 가능성을 개선하기 위해, TS7 항체의 V_LCDR3에서의 잠재적 N-결합 당질화를 제거하고, 결합 친화도 및 효능을 개선하기 위해 다른 서열 변경을 수행하였다. 항체의 CDR 서열은 **표 A1**(전술함)에 제시되어 있다. 항체를 HEK293 세포에서 발현시키고 표준 방법론을 사용하는 단백질 A 기반 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 모든 항체는 카파 경쇄를 갖는 인간 IgG4(EU 넘버링으로 S228P; Kabat 넘버링으로 S241P) 포맷으로 발현되었다.

[0368] 항체의 상대적 결합 활성을 비오티닐화된 mAb 8E2 또는 TS7을 사용하는 경쟁 ELISA로 시험하였다. 항체 8E2 및 TS7을 제조사의 지침에 따라 설포-NHS 비오틴(Thermo Fisher)을 사용하여 비오티닐화하였다. IL-11R을 PBS 중 2 μg/mL의 ELISA 플레이트(Nunc, MaxiSorp) 상에 코팅하고, PBS 중 2% BSA로 플레이트를 차단하였다. 플레이트를 물로 세척한 후, 시험될 항체를 90 μL의 최종 부피로 플레이트에 걸쳐 적정한 다음, **표 E1**에 표시된 바와 같이, 10 μL의 비오티닐화 8E2 또는 비오티닐화 TS7(0.1 μg/mL 최종 농도)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 플레이트-쉐이커 상에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음, 세척하고, 100 μL/웰의 스트렙타비딘-HRP(Jackson ImmunoResearch, 1/1000 희석물)를 첨가하였다. 추가로 1시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 세척하고, Ultra-TMB HRP 기질(Thermo Fisher)로 현상시키고, 50 μL/웰의 2 M 황산을 첨가하여 이를 중단시켰다. iD5 플레이트 판독기(Molecular Devices)를 이용해 450 nm에서 플레이트를 판독하였다.

[0369] 아래의 **표 E1**에 나타낸 바와 같이, 시험된 항체 중 다수는 8E2 항체 및 TS7 항체의 결합에 비해, 인간 IL-11Rα에 대해 증가된 결합을 나타냈다.

[0370]

[표 E1] 8E2 및 TS7 대비 결합 강도에 대한 경쟁 ELISA

경쟁자	8E2-bio	TS7-bio
	IC_{50} (μg/mL)	IC_{50} (μg/mL)
8E2	22	
TS7	3.1	6.0
mAb1	>10	
mAb2	>30	
mAb3	2.8	
mAb4	5.5	
mAb5	1.4	2.1
mAb6	1.5	
mAb7		6.9
mAb8		6.2
mAb9		2.3
mAb10		>15
mAb11		>15
mAb12		3.6
mAb13		2.3
mAb14		2.0
mAb15		1.7

[0371] 항원 결합 친화도를 결정하기 위해 Octet RED96e 기기 상에서 바이오층 간섭계를 사용하여 mAb의 동역학 결합 분석을 시험하였다. PBS, 0.1% BSA, 0.02% Tween 20으로 구성된 10x 동역학 완충액 중 단백질 G 바이오센서(Fortιbio) 상에 mAb를 120초 동안 로딩하여 0.8 내지 1.2 nm의 스펙트럼 시프트 값을 얻었다. hIL-11Rα의 2배 희석 시리즈의 존재 하에서 결합을 수행하고, 이를 120초 동안 진행시키고; 300 내지 1200초 동안 해리를 측정하였다. 희석 시리즈는 보다 약한 변이체의 경우 100 nM에서, 또는 가장 강력한 mAb의 경우 10 nM에서 시작하였다.

[0372] 아래의 **표 E2**에 나타낸 바와 같이, mAb5, mAb6, mAb7, mAb8, mAb9, mAb12, mAb13, mAb14, 및 mAb15는 정확한 오프-레이트(kd)를 결정하는 기기의 능력을 넘어서는 매우 높은 결합 친화도를 가졌다.

[표 E2] 바이오층 간섭계를 사용한 IL-11R에 대한 mAb의 동역학 결합 분석

항체	ka (1/Ms)	kd (1/초)	K_D (M)
mAb5	6.37E+04	<1.0E-07	<1.0E-12
mAb6	8.00E+05	<1.0E-07	<1.0E-12
mab7	6.35E+04	<1.0E-07	<1.0E-12
mab8	6.51E+04	<1.0E-07	<1.0E-12
mab9	6.22E+04	<1.0E-07	<1.0E-12
mab10	8.40E+05	4.16E-04	4.96E-10
mab11	3.29E+04	1.81E-02	5.50E-07
mab12	5.81E+04	<1.0E-07	<1.0E-12
mab13	6.67E+04	<1.0E-07	<1.0E-12
mab14	3.37E+04	<1.0E-07	<1.0E-12
mab15	8.40E+04	<1.0E-07	<1.0E-12

[0373]

[0374] 세포 기반 리포터 검정을 사용하여 리드 mAb의 추가 시험을 수행하였다. IL-11은 STAT3 및 ERK 경로를 통해 신호를 전달하는 것으로 보고된다. 따라서, 반딧불 루시페라아제 유전자 발현이 최소 TATA 프로모터의 상류에 위치한 STAT3 반응 요소에 의해 유도되는 STAT3 리포터 세포주를 선택하여 mAb 기능적 활성을 분석하였다. 이들 세포에서, IL-11은 내인성 STAT3을 활성화시켜 STAT3 반응 요소에 결합하여, 루시페라아제 리포터 유전자의 전사를 유도하고 용이하게 검출 가능한 루시페라아제 발현을 초래할 수 있다. IL-11 신호전달을 차단하는 IL-11R에 대한 항체는 이들 세포에서 IL-11 유도 루시페라아제의 발현을 억제해야 한다.

[0375] STAT3 리포터(루시페라아제) - HEK293 세포주(BPS Bioscience, 카탈로그 #79800-P)를 성장시키고, 계대하고, 제조사의 프로토콜에 따라 분석하였다. 세포를 96-웰 마이크로역가 접시에 웰 당 25,000개의 세포로 첨가하고, 5% CO_2 가습 공기 중 37° C에서 30-45분 동안 인큐베이션하였다. 항-IL-11R mAb를 3배 희석 시리즈로서 이중 컬럼 또는 행에 첨가하고, 플레이트를 37° C에서 1시간 동안 추가로 인큐베이터로 복귀시킨 다음, 40 ng/mL IL-11을 각각의 웰에 첨가하여 신호 전달 캐스케이드 및 루시페라아제 생산을 개시하였다. 플레이트를 37° C에서 18-24시간 동안 인큐베이션하고, 제조사의 지침에 따라 단일-단계 루시페라아제 검정 시스템(BPS Bioscience, 카탈로그 번호 60690-1)을 사용하여 루시페라아제를 검출하였다.

[0376] **표 E3**에 나타낸 바와 같이, TS7은 8E2보다 유의하게 보다 강력하며, mAb5, mAb9, 및 mAb13은 TS7 또는 8E2 중 어느 것보다 IL-11 신호 전달을 억제하는 데 보다 강력하다. ELISA 데이터와 일관되게, mAb7, mAb8, mAb10, 및 mAb11은 TS7보다 덜 강력하였고, mAb12, mAb14, 및 mAb15는 TS7과 효능과 유사하였다. mAb6에 대한 결과는 해당 분석에서 가변적이었지만, 전술한 ELISA 및 Octet 데이터는 mAb6 또한 강력한 mAb임을 시사한다.

[표 E3] IL-11 억제에 대한 상대 효능을 측정하는 세포 기반 리포터 검정 IC_{50} (μg/mL)			
항체	검정 1	검정 2	평균
8E2	>50	22.8	>36.4
TS7	0.15	0.42	0.28
mAb5	0.16	0.18	0.17
mAb6	11.0	0.39	5.70
mab7	1.00		1.00
mab8	0.67	1.25	0.96
mab9	0.11	0.10	0.10
mab10	2.00		2.00
mab11	>100		>100
mab12	0.42	0.39	0.41
mab13	0.05	0.19	0.12
mab14	0.39	0.28	0.34
mab15	0.38	0.33	0.36

[0377]

[0378] 중쇄의 Kabat 위치 31에서의 잔기가 가변된 추가의 일련의 항체를 설계하였다(mAb 16-32). 이 경우, 대체 바이오층 간섭계 검정을 사용하여, mAb 16-32에 서열상 가장 가까운 친척인 mAb5와 비교하여, 항체의 순위를 초기에 매겼다. PBS, 0.1% BSA, 0.02% Tween 20으로 구성된 10x 동역학 완충액 중 항-인간 불변 도메인(AHC) 상에 mAb를 120초 동안 로딩하여 0.8 내지 1.2 nm의 스펙트럼 시프트 값을 얻었다. hIL-11R의 2배 희석 시리즈의 존재하에서 결합을 수행하고, 이를 120초 동안 진행시켰다. 희석 시리즈는 10 nM로 시작하였다. 1200초 동안 10x 동역학 완충액 중 해리. 결합 동역학 측정은 Octet RED96e 기기를 이용해 수행하였다.

[0379] **표 E4**에 나타낸 바와 같이, 초기 정성적 평가는 mAb5와 유사하거나 보다 양호한 높은 효능을 갖는 추가 항체를 식별하였다. mAb21, mAb23, mAb29, 및 mAb31에 대해 보다 상세한 동역학 측정을 mAb5와 비교하여 수행하였으며, 이을 통해 이들 mAb에 대한 효능이 추가로 개선되었음을 확인하였다. ELISA에 의한 이들 mAb의 추가 시험은 선택된 mAb의 개선된 효능을 확인하였다.

[표 E4]				
mAb	정성적 평가	K_D (pM)	ka (1/Ms)	kd (1/초)
5	비교자	50 pM	4.90E+05	2.50E-05
16	유사함	ND	ND	ND
17	감소됨	ND	ND	ND
18	감소됨	ND	ND	ND
19	유사함	ND	ND	ND
20	유사함	ND	ND	ND
21	개선됨/증가됨	<30 pM	7.50E+05	오프-스케일
22	유사함	ND	ND	ND
23	개선됨/증가됨	<30 pM	7.20E+05	오프-스케일
24	유사함	ND	ND	ND
25	유사함	ND	ND	ND
26	감소됨	ND	ND	ND
27	감소됨	ND	ND	ND
28	유사함	ND	ND	ND
29	개선됨/증가됨	30 pM	6.10E+05	1.80E-05
30	감소됨	ND	ND	ND
31	개선됨/증가됨	<30 pM	6.90E+05	오프-스케일
32	유사함	ND	ND	ND

[0380]

[0381] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 및 발행된 특허는 각각의 개별 간행물, 특허 출원, 또는 발행된 특허가 구체적인, 그리고 개별적인 참조로서 통합되도록 표시되는 것과 같이 본원에 참조로서 통합된다.

[0382] **실시예 2**

[0383] **섬유증 인간 정밀 절단 폐 슬라이스 모델에서의 항-IL-11Rα 항체의 활성**

[0384] 섬유증 인간 정밀 절단 폐 슬라이스(PCLS) 모델에서 ECM 리모델링을 반영하는 바이오마커에 대한 mAb5 항체의 효과를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 폐 섬유증 환자로부터 제조된 인간 생체 외 폐 조직 슬라이스에서 3가지 상이한 농도로 항섬유증 효과를 조사하였다.

[0385] **물질 및 방법**

[0386] 폐 섬유증(IPF 및 이차 섬유증)을 가진 2명의 인간 말기 공여자로부터의 섬유증 폐의 흉막하 및 중심 영역으로부터의 조직 슬라이스를 제조하였다(예를 들어, Hess 등의 문헌[Toxicol In Vitro. 32:347-61, 2016] 참조). 두 공여자 모두에 대해, 2개의 상이한 영역(흉막하 및 중심)으로부터의 폐 조직 샘플을 사용하여 PCLS에 사용된 조직 코어를 생성하였다. 동일한 코어의 배지 치료 PCLS와 비교하여, 하나의 치료 분석에 대한 일련의 PCLS를 달성하기 위해 인접한 코어를 사용하였다. 이를 통해 조밀하게 밀집된 섬유증 부위와 덜 영향을 받은 부위의 섬유증 병소를 비교할 수 있다. 섬유증 상태를 보장하기 위해, 각각의 환자에 대한 임상/인구통계 정보가 제공된다.

[0387] 여기에 포함된 실험적 치료는 **표 E5**에 열거되어 있다. 각각의 치료는 각각의 폐 영역 및 각각의 공여자에 대해 3개의 복제물로 시험하였다.

[0388]

[표 E5]		
치료	시점	샘플
mAb5 IL11RA Ab 0.3 μg/mL	48 시간	상청액 및 조직
mAb5 IL11RA Ab 3.0 μg/mL	48 시간	상청액 및 조직
mAb5 IL11RA Ab 30 μg/mL	48 시간	상청액 및 조직
이소형 대조군 30 μg/mL	48 시간	상청액 및 조직
닌테다닙 1 μM	48 시간	상청액 및 조직
배지 대조군(미치료 PCLS)	48 시간	상청액 및 조직
DMEM/F12(PCLS가 없는 배지 배경)	48 시간	상청액 및 조직

[0389] ***정밀 절단된 폐 슬라이스의 제조 및 인큐베이션***. 폐 엽을 캐눌링화하고, 37° C의 따뜻한 2% 저용융 아가로오스/배지 용액으로 채웠다. 충진된 엽을 얼음 상에서 냉각시켜 아가로오스를 중합체화시켰다. 직경 8 mm의 조직 코어를 제조하고, Earle's Balanced Salts Solution(EBSS) 중 마이크로톰(Krumdieck 조직 슬라이서, Alabama Research and Development, Munford, AL, USA 또는 Vibratome OTS-5000, Science Services GmbH, Munich)을 사용하여 약 300 μm 두께의 슬라이스로 절단하였다. 조직 슬라이스를 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지/영양소 혼합물 F-12 Ham(DMEM) 중에서 L-글루타민 및 페놀 레드가 없는 15 mM HEPES와 함께 인큐베이션하였다. 조직 슬라이스를 페트리 접시에 옮기고 DMEM으로 2시간 동안 세척하였다. 세포 부스러기를 제거하기 위해 매 30분마다 4회 배지를 교체하였다.

[0390] 최종 세척 단계를 위해 웰 당 2개의 PCLS를 24-웰 플레이트 중 500 μL DMEM에 밤새 방치하였다. 다음 날, PCLS를 정상 세포 배양 조건(37° C, 5% CO_2) 하에서 48시간 동안 250 μl DMEM/F-12 배양 배지에서 실험 치료군 또는 대조군으로 처리하였다(**표 E5** 참조). 배지는 100 단위/mL 페니실린 및 100 μg/mL 스트렙토마이신을 함유하였으며, 태아 종아리 혈청으로 보충되지는 않았다.

[0391] 48시간 동안 인큐베이션한 후, 상청액을 수집하고, 단백질분해효소 억제제 칵테일(0.2%)을 첨가하고, 샘플을 -80° C로 냉동시켰다. 또한, 각 웰로부터의 2개의 PCLS를 2 mL 안전 잠금 튜브로 옮기고, 이를 즉시 액체 질소에서 급속 냉동시키고, -80° C에서 보관하였다. 각 조건에 대한 3개의 복제물로부터의 샘플을 풀링되지 않았다.

[0392] PCLS를 미토겐 100 ng/mL 지질다당류(LPS)와 함께 인큐베이션한 품질 대조군 샘플에서 면역 자극제에 대한 조직의 생존력 및 반응성을 확인하였다. 48시간 인큐베이션 후, 젖산 탈수소효소(LDH) 활성으로 생존력을 평가하고, IL-1β로 전염증성 반응의 평가를 수행하였다.

[0393] ***조직 생존력.*** 충분한 품질의 PCLS를 보장하기 위해 폐 조직의 생존력을 평가하였다. 품질 대조군 샘플에 대해, 인큐베이션 후 상청액 중 상업적 효소 검정으로 LDH 활성을 결정하였다. PCLS에서 죽거나 형질막이 손상된 세포의 양의 증가는 배양 상청액 중 LDH 효소 활성의 증가를 초래할 것이다. Triton X-100(PBS 중 1%) 처리된 PCLS를 기준 대조군으로서 조사하였다. 50 μL 샘플을 실온에서 20분 동안 50 μL의 LDH 시약과 함께 인큐베이션하

였다. 마이크로플레이트 판독기를 사용하여, 기준 파장으로서 490 nm 및 630 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 모든 시험은 웰 당 단일 측정으로서 수행하였다. 섬유성 PCLS의 조밀한 조직 물질로 인해, Triton X-100 대조군에 대해 측정된 흡광도 값은 최대치였다. 따라서, 이들 대조군의 1:10 희석물을 병렬로 시험하여, 샘플의 상대적인 LDH 방출의 계산을 위해 검출 스펙트럼의 범위 내의 적절한 값을 달성하였다.

[0394] ***조직 반응성***. PCLS의 최적 조건을 보장하기 위해, 치료에 대한 폐 조직의 일반적인 반응성을 평가하였다. 품질 대조군 샘플의 경우, PCLS를 Triton X-100(PBS 중 1%)으로 1시간 동안 용해시킨 후, 제조사의 지침에 따라 R&D의 ELISA를 사용하여 내인성 IL-1β 수준을 평가하였다. 광도계 측정은 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 450 nm 및 기준 파장 570 nm에서 수행하였다. IL-1β 농도를 BCA 검정에 의해 결정된 PCLS의 총 단백질 농도로 정규화하였다.

[0395] ***조직 외관***. 조직의 거시적 외관뿐만 아니라 PCLS를 생성하는 데 사용된 코어의 위치를 사진으로 기록하였다. PCLS 제조에 사용된 조직 코어에 인접한 조직 코어를 10% 포르말린에 고정시키고, 이어서 파라핀에 매립하였다. 파라핀 매립된 조직 절편을 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색을 위한 슬라이스로 추가로 가공하여 섬유성 리모델링을 평가하였다.

[0396] ***세포외 기질 리모델링 평가***. ECM 리모델링을 반영하는 바이오마커를 다음의 경쟁 ELISA를 사용하는 Nordic Bioscience의 상청액에서 평가하였다: PRO-C6(VI형 콜라겐으로서 방출된 VI형 콜라겐 C5 도메인의 C-말단은 매트릭스에 혼입되고; 중규모 플랫폼[hsPRO-C6] 상에서 측정됨): 이는 VI형 콜라겐 형성을 반영한다. VI형 콜라겐은 주로 개입 매트릭스와 기저막 사이의 계면에서 발견되는 비드화된 필라멘트 콜라겐이다.

[0397] ***통계***. 바이오마커 데이터는 중앙값 및 사분위수 범위(IQR)의 표시를 사용하는 산포도로서 제시된다. 데이터는 각 영역 및 공여자에 대한 원시 바이오마커 값으로서 제시된다. 풀링된 데이터는 개별 영역 및 공여자에 대해 계산된 "미치료" 대조군의 백분율로서 제시된다. Kruskal-Wallis로 풀링된 데이터에 대해 Dunn의 다중 비교 검정을 사용하여, "미치료" 대조군과 비교된 통계적 유의한 차이를 평가하였다. 조정된 p-값은 다음과 같이 제시된다: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, **** p < 0.0001.

[0398] **결과**

[0399] ***섬유증 상태***. 인간 PCLS를 폐 섬유증을 가진 2명의 공여자의 폐 조직으로부터 생성하였다. 연구 완료 후 제공된 병리학적 보고서는 해당 섬유증 조직이 명확한 UIP 패턴을 나타내고 IPF와 호환될 것임을 명시하였다(**표 E6** 참조).

[표 E6]

공여자 1	공여자 2
62 세 남성 다음을 갖는 양측 폐 외식편: - 구조적 장애, 세기관지화, 근원성 화생 및 폐하엽에 집중된 다초점 섬유아세포 병소를 동반하는 진행성 간질성 섬유증 - 경증 만성 및 국소(좌측 하엽) 카타르성 기관지염 및 세기관지염 - 여전히 저급 폐 동맥 경화증(소견 참조). 소견: 본 진단 결과는 UIP 패턴(ATS/ERS 에 따른 명확한 UIP)의 형태학적 기준을 충족하며, 특히 폐 기저부의 명확한 침강을 통해 특발성 폐 섬유증(IPF)에 부합됨. 악성 종양의 증거 없음.	56 세 남성 다음을 갖는 양측 폐 외식편: - 다수의 섬유아세포 병소를 갖는 진행성 간질성 섬유증, 폐 실질의 구조적 장애, 기관지 화생 및 UIP 패턴에 상응하는 근원성 화생, - 분비물 정체 및 다발성 기관지 폐렴으로의 다초점 전이 징후를 동반하는 만성 및 다발성 카타르성 기관지염/장염, - 경증 폐 동맥 경화증, - 폐문 림프절의 먼지(dust) 육아종. 소견: 본 진단 결과는 훨씬 진행된 단계에서의 특발성 폐 섬유증(IPF)과 잘 부합됨. 악성 종양의 증거 없음.

[0400]

[0401] ***조직 외관***. 섬유증 폐의 상이한 영역으로부터 PCLS를 제조하였다. **도 1a-1b**는 각각의 공여자의 폐 및 사용된 영역의 이미지를 도시하며, 여기에서 표시된 원은 PCLS를 생성하는 데 사용된 조직의 영역을 표시한다. H&E 염색을 위해, PCLS에 사용된 영역과 동일한 폐 영역으로부터의 인접 조직 코어를 후속하여 준비하여 조직의 섬

유증 리모델링을 평가하였다(**도 2a-2b** 참조). 공여자 2는 공여자 1에 비해 보다 광범위한 조직 변화를 갖는 것으로 보이며, 이는 공여자 2의 조직이 훨씬 진행된 단계에서 IPF에 적합하다는 병리학적 보고의 진술과 일치한다.

[0402] ***조직 생존력***. 품질 대조군 샘플(LPS)의 조직 생존력을 48시간 인큐베이션 후 LDH 방출로 측정하였다. 모든 샘플에 대해 Triton X-용해 대조군의 < 20%의 LDH 방출이 관찰되었으며, 이는 해당 조직이 48시간의 실험 기간에 걸쳐 생존 가능하다는 것을 나타낸다(**도 3a-3b** 참조).

[0403] ***조직 반응성***. 품질 대조군 샘플(LPS)의 조직 반응성을 IL-1β 발현으로 분석하였다. 분석은, 48시간 후 IL-1β의 상향조절된 발현에 의해 식별된, 두 공여자 모두의 인간 섬유성 폐 조직이 전염증성 자극 LPS에 반응하였음을 나타냈다(**도 4a-4b** 참조).

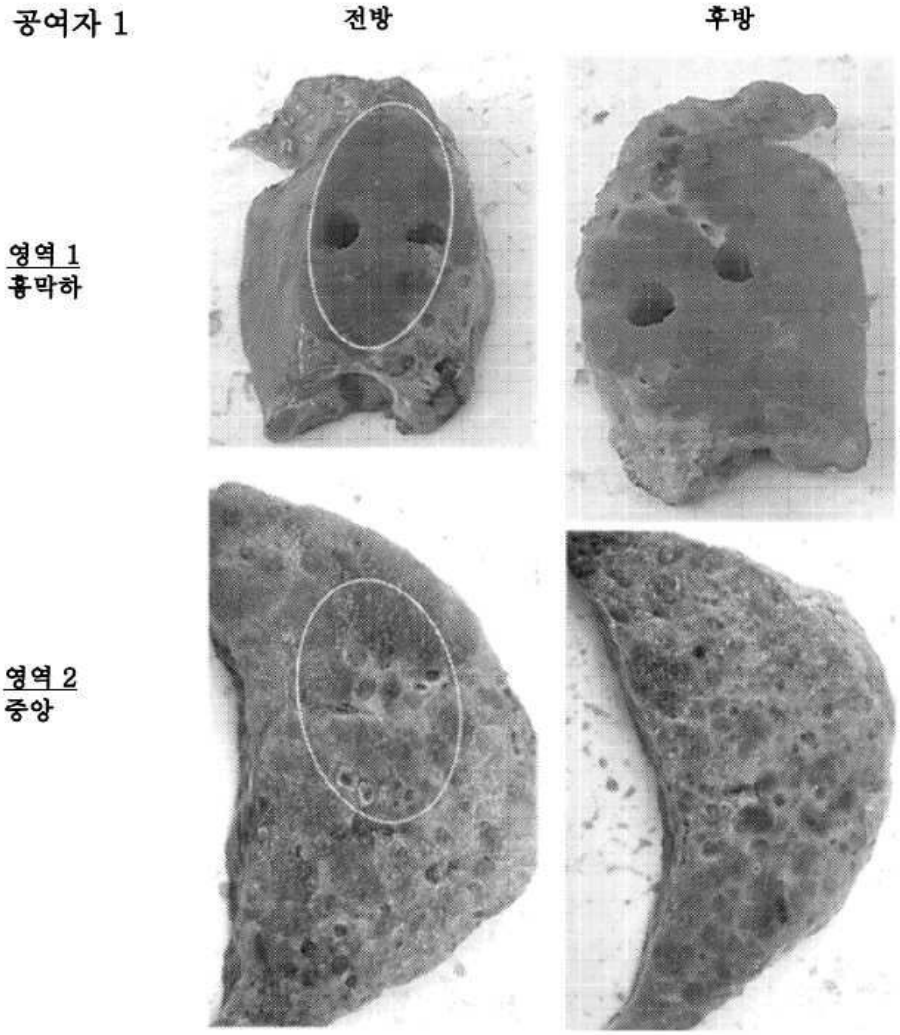
[0404] ***세포외 기질 리모델링***. VI형 콜라겐 형성을 PRO-C6으로 평가하였다. PRO-C6의 배지 백그라운드 수준은 낮았으며, 검정에 대한 검출 하한 수준이었다. 공여자 1은 공여자 2와 비교하여 더 낮은 수준의 PRO-C6을 나타냈으며, 수준은 배지 백그라운드에 매우 가까웠다.

[0405] **도 5**에 도시된 바와 같이, 모든 공여자 및 영역에 대한 풀링된 PRO-C6 데이터는 닌테다닙 및 mAb5(항-IL11R)의 모든 농도에 대한 PRO-C6의 중앙값 수준이 미치료(배지) 대조군과 비교하여 감소하였음을 나타냈다. mAb5는 PRO-C6을 투여량 의존적 방식으로 감소시켰다. 이소형 대조군은 미치료(배지) 대조군과 비교하여 PRO-C6 수준의 중앙값 변화를 나타내지 않았으며, 심지어 약간 증가하는 경향을 나타냈다.

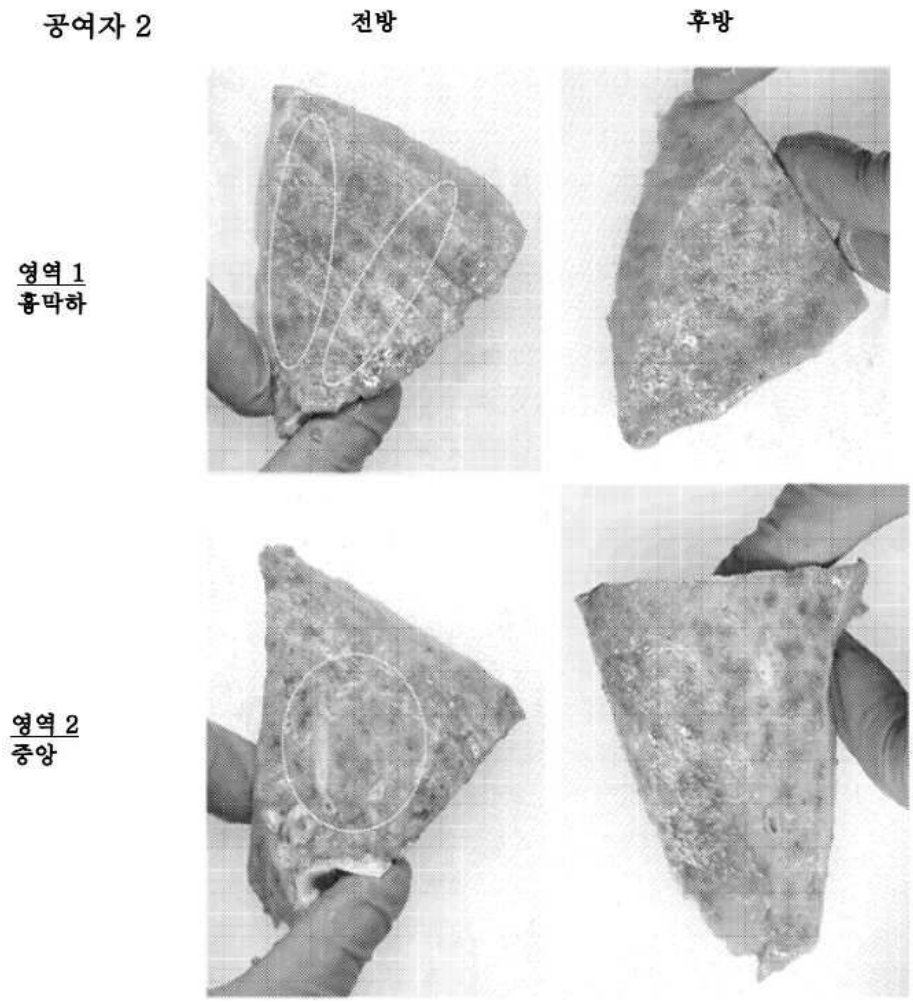
[0406] 닌테다닙의 효과에 기초하여, ECM 리모델링이 감소될 수 있었던 바와 같이, 폐 슬라이스는 항섬유증 치료에 반응하였다. 전반적으로, mAb5 항-IL-11Rα 항체에서 ECM 리모델링에 미치는 효과에 대한 경향을 관찰하였다. 특히 흥미로운 것은 mAb5 항체에 의한 VI형 콜라겐 형성(PRO-C6)의 투여량 관련 감소였다. 몇몇 경우, mAb5 항체는 승인된 요법인 닌테다닙에 비해 ECM 리모델링에 대해 보다 양호한 효과를 나타냈으며, 이는 해당 항체가 항섬유증 효과를 갖는다는 결론을 확증한다.

도면

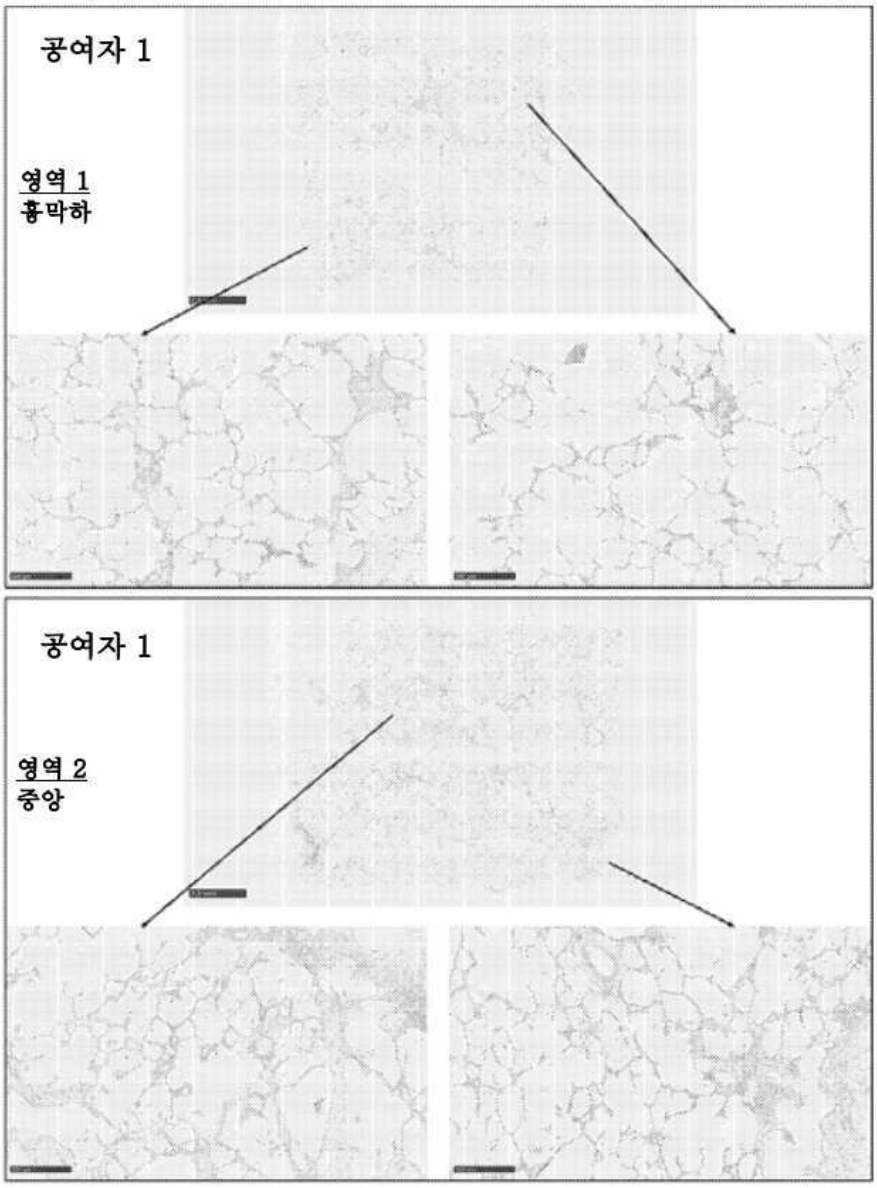
도면1a



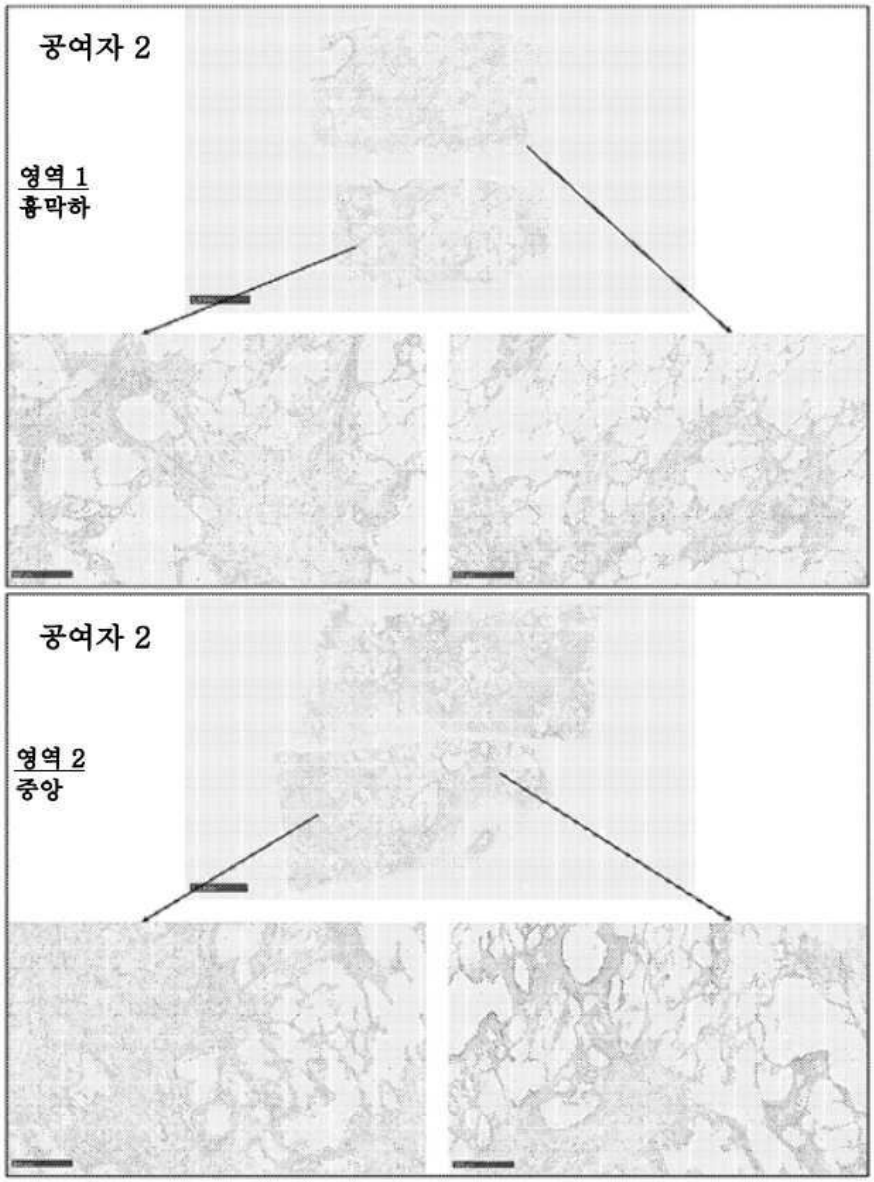
도면1b



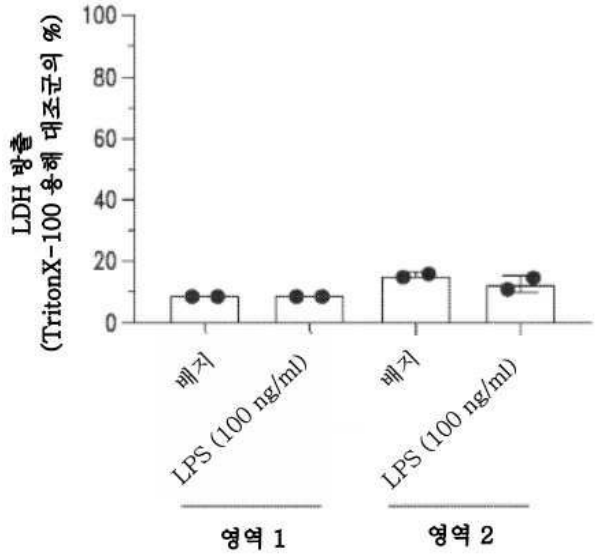
도면2a



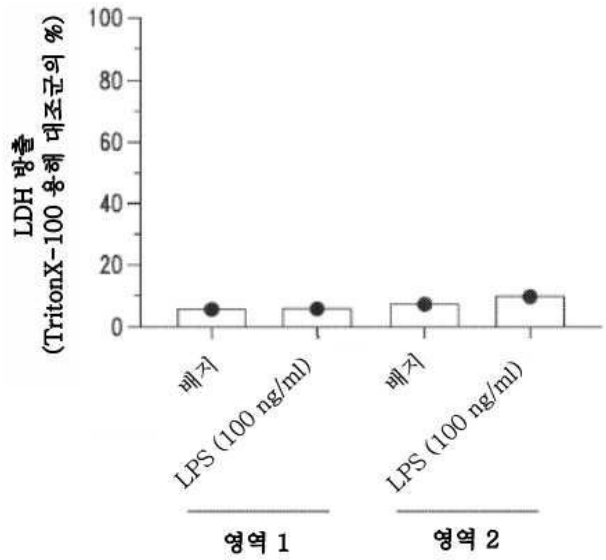
도면2b



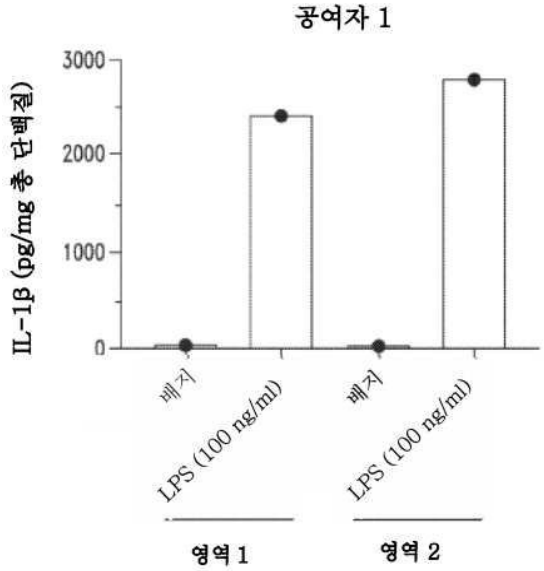
도면3a


LDH 방출
(TritonX-100 용해 대조군의 %)
100
80
60
40
20
0
배지
LPS (100 ng/ml)
배지
LPS (100 ng/ml)
영역 1
영역 2

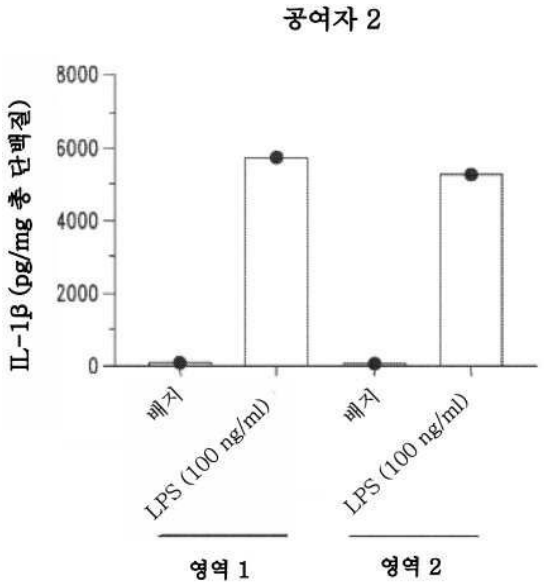
도면3b


LDH 방출
(TritonX-100 용해 대조군의 %)
100
80
60
40
20
0
배지
LPS (100 ng/ml)
배지
LPS (100 ng/ml)
영역 1
영역 2

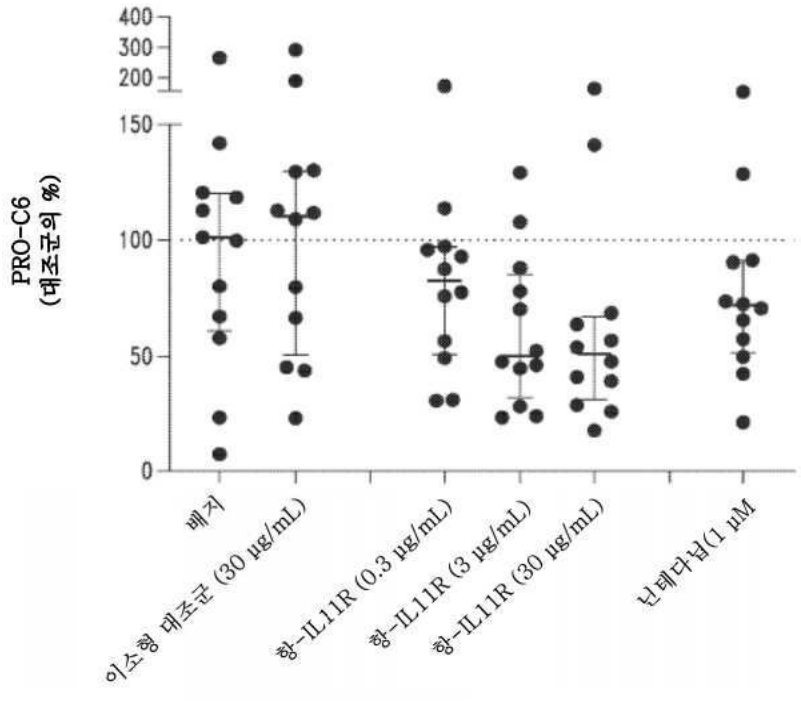
도면4a


공여자 1
IL-1β (pg/mg 총 단백질)
3000
2000
1000
0
베지
LPS (100 ng/ml)
베지
LPS (100 ng/ml)
영역 1
영역 2

도면4b


공여자 2
IL-1β (pg/mg 총 단백질)
8000
6000
4000
2000
0
베지
LPS (100 ng/ml)
베지
LPS (100 ng/ml)
영역 1
영역 2

도면5


PRO-C6
(대조군의 %)
400
300
200
150
100
50
0
배지
이소형 대조군 (30 μg/mL)
황-IL1IR (0.3 μg/mL)
황-IL1IR (3 μg/mL)
황-IL1IR (30 μg/mL)
닌테다닙(1 μM

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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