



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0094029
 (43) 공개일자 2011년08월19일

(51) Int. Cl.

A61K 38/16 (2006.01) A61K 38/19 (2006.01)
 A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/24 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7012776
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월10일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년06월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/063929
 (87) 국제공개번호 WO 2010/054403
 국제공개일자 2010년05월14일

(30) 우선권주장
 61/181,788 2009년05월28일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인

알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
 미국, 코네티컷 06410, 체셔, 크노터 드라이브
 352

(72) 발명자

로더, 러셀, 피.
 미국, 오클라호마 73151, 오클라호마 시티, 포레스트
 메도우 드라이브 10325

베드로시안, 카밀레

미국, 메사추세츠 02478, 벨몬트, 랜턴 로드 22
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인

강명구

전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) 보체-관련된 장애를 치료하는 방법 및 조성물

(57) 요약

본 명세서는 특히, 인간 보체의 억제제를 포함하는 조성물 및 보체-관련 장애를 치료하는 또는 방지하는 방법에서 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 억제제는 환자에게 장기적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 억제제는 전신 보체 억제를 유지하고, 약진을 저지하는 양 및 빈도로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 조성물들은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 이들은 인간 보체 성분 C5 단백질 또는 C5a 또는 C5b와 같은 단백질의 단편에 결합한다.

(72) 발명자

스쿠인토, 스테판 피.

미국, 코네티컷 06524, 베다니, 코치맨즈 레인 16

벨, 레오나드

미국, 코네티컷 06525, 우드브릿지, 텀블블록 로드
59

(30) 우선권주장

61/198,803 2008년11월10일 미국(US)

61/199,562 2008년11월18일 미국(US)

61/199,563 2008년11월18일 미국(US)

61/199,569 2008년11월18일 미국(US)

61/199,764 2008년11월19일 미국(US)

61/200,634 2008년12월01일 미국(US)

61/200,635 2008년12월01일 미국(US)

61/200,640 2008년12월01일 미국(US)

61/228,047 2009년07월23일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

보체-관련된 장애를 치료하는 방법에 있어서,

이 방법은 환자에서 전신 보체 활성을 실질적으로 억제하는데 유효한 빈도 및 양으로 보체 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 장기적으로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 보체-관련된 장애를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처해있고, 단, 보체-관련된 장애는 발작성 야간 혈색소뇨증이 아닌, 방법.

청구항 2

동종이계 기관 또는 조직을 이식하는 방법에 있어서,

이 방법은 이식을 요하는 환자에게 기관 또는 조직을 이식하는 것을 포함하며, 여기서 이식전 또는 이식후 환자에게서 전신 보체 활성을 실질적으로 억제하는데 유효한 빈도 및 양으로 보체 억제제를 환자에게 투여하는, 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 기관 또는 조직은 간, 신장, 심장, 폐, 피부, 눈, 골수, 및 맥관 조직으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 4

청구항 2 또는 3에 있어서, 환자는 보체-관련된 장애를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처해 있는, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 4중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 혈청 용혈 활성을 20% 미만으로 감소시키고, 그리고 혈청 용혈 활성을 20% 미만으로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 장기적으로 투여되는 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 혈청 LDH 수준을 500 IU/L 이하로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 장기적으로 투여되는 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 6중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 폴리펩티드, 폴리펩티드유사체, 핵산, 핵산유사체, 및 소분자로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 가용성 CR1, LEX-CR1, MCP, DAF, CD59, 인자 H, 코브라 독액 인자, FUT-175, 컴플레스타틴, 및 K76 C00H으로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 7중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 인간 보체 성분 단백질의 발현을 억제하는 방법.

청구항 10

청구항 1 내지 7중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 인간 보체 성분 C5, C4, C3, 또는 C2의 절단을 억제하는 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 보체 억제제는 보체 성분 C5이 단편 C5a 및 C5b로 절단되는 것을 억제하는 방법.

청구항 12

청구항 10 또는 11에 있어서, 보체 억제제는 인간 보체 성분 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 항체는 보체 성분 C5 단백질의 알파 쇄에 결합하는 방법.

청구항 15

청구항 13 또는 14에 있어서, 항체는 인간 보체 성분 C5의 알파 쇄에 결합하고, 그리고 항체는 (i) 인간 체액내 보체 활성화를 억제하고, (ii) 정제된 인간 보체 성분 C5이 인간 보체 성분 C3b 또는 인간 보체 성분 C4b에 결합을 막고, 그리고 (iii) 인간 보체 활성화 산물 유리 C5a에는 결합하지 않는 방법.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 항체는 서열 번호:1-26중 임의의 하나에 나타낸 아미노산 서열을 가지는 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 방법.

청구항 17

청구항 13에 있어서, 항체는 서열 번호:5의 아미노산 위치 8 내지 12의 아미노산에 대응하는 아미노산 서열을 포함하는 단리된 올리고펩티드에 결합하는 방법.

청구항 18

청구항 12 또는 13에 있어서, 폴리펩티드는 보체 성분 C5 단편 C5b에 결합하는 항체를 포함하는 방법.

청구항 19

청구항 12 내지 18중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 단클론 항체인 방법.

청구항 20

청구항 12 내지 19중 임의의 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화 항체, 재조합 항체, 디아마디, 키메라화된 또는 키메라 항체, 탈면역화된 인간 항체, 완전한 인간 항체, 단일 쇄 항체, Fv 단편, Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편, 및 F(ab')₂ 단편으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 21

청구항 12 또는 13에 있어서, 항체는 에쿨리주마브인 방법.

청구항 22

청구항 12, 13 또는 21중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 환자 혈액내 모든 C5 분자당 최소한 0.7 항-C5 항체 분자의 농도를 유지시키기 위한 양과 빈도로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 23

청구항 12, 13 또는 21중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 환자 혈액 ml당 최소한 50 μ g의 항체를 유지시키기 위한 양과 빈도로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 항체는 환자 혈액 ml당 최소한 100 μ g의 항체를 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 24중 임의의 한 항에 있어서, 환자의 체중은 40 kg이상인 방법.

청구항 26

청구항 12, 13 또는 21 내지 25중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 7 주 동안 환자에게 투여되는 방법:

- 4주 연속 1주에 한 번 최소한 800 mg의 항체;
- 5주차에 한 번 최소한 800 mg의 항체; 그리고
- 그 이후 2주에 한 번 최소한 800 mg의 항체.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 7 주 동안 환자에게 투여되는 방법:

- 4주 연속 1주에 한 번 최소한 900 mg의 항체;
- 5주차에 한 번 최소한 1200 mg의 항체; 그리고
- 그 이후 2주에 한 번 최소한 1200 mg의 항체.

청구항 28

청구항 1 내지 24중 임의의 한 항에 있어서, 환자의 체중은 40 kg 미만 내지 30kg이상인 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 5 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

- 2주 연속 1주에 한 번 최소한 500 mg의 항체;
- 3주차에 한 번 최소한 700 mg의 항체; 그리고
- 그 이후 2주에 한 번 최소한 700 mg의 항체.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 5 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

- 2주 연속 1주에 한 번 최소한 600 mg의 항체;
- 3주차에 한 번 최소한 900 mg의 항체; 그리고
- 그 이후 2주에 한 번 최소한 900 mg의 항체.

청구항 31

청구항 1 내지 24중 임의의 한 항에 있어서, 환자의 체중은 30 kg 미만 내지 20kg이상인 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 5 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

- 2주 연속 1주에 한 번 최소한 500 mg의 항체;
- 3주차에 한 번 최소한 500 mg의 항체; 그리고
- 그 이후 2주에 한 번 최소한 500 mg의 항체.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 5 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

2주 연속 1주에 한 번 최소한 600 mg의 항체;
3주차에 한 번 최소한 600 mg의 항체; 그리고
그 이후 2주에 한 번 최소한 600 mg의 항체.

청구항 34

청구항 1 내지 24중 임의의 한 항에 있어서, 환자의 체중은 20 kg 미만 내지 10kg이상인 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 4 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

1주동안 한 번 최소한 500 mg의 항체;
2주차에 한 번 최소한 200 mg의 항체; 그리고
그 이후 2주에 한 번 최소한 200 mg의 항체.

청구항 36

청구항 36에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 4 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

1주동안 한 번 최소한 600 mg의 항체;
2주차에 한 번 최소한 300 mg의 항체; 그리고
그 이후 2주에 한 번 최소한 300 mg의 항체.

청구항 37

청구항 1 내지 24중 임의의 한 항에 있어서, 환자의 체중은 10 kg 미만 내지 5kg이상인 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 5 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

1주동안 한 번 최소한 200 mg의 항체;
2주차에 한 번 최소한 200 mg의 항체; 그리고
그 이후 3주에 한 번 최소한 200 mg의 항체.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 5 주 동안 환자에게 장기적으로 투여되는 방법:

1주동안 한 번 최소한 300 mg의 항체;
2주차에 한 번 최소한 300 mg의 항체; 그리고
그 이후 3주에 한 번 최소한 300 mg의 항체.

청구항 40

청구항 2 내지 24중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 이식 전 24시간 이내에 환자에게 투여되는 방법.

청구항 41

청구항 2-24 또는 40중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 이식 전 12시간 이내에 환자에게 투여되는 방법.

청구항 42

청구항 2-24, 40 또는 41중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 기관 또는 조직 이식 후 24시간 이내에 환자에게 투여되는 방법.

청구항 43

청구항 2-24, 40, 41 또는 42중 임의의 한 항에 있어서, 보체 억제제는 기관 또는 조직 이식 후 12시간 이내에 환자에게 투여되는 방법.

청구항 44

청구항 2-4, 또는 40 내지 43중에 있어서, 보체 억제제는 보체 성분 C5에 결합하는 전체 항체이며, 이식 전, 최소한 900 mg의 항체가 환자에게 투여되는 방법.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 이식 전, 최소한 1,200 mg의 항체가 환자에게 투여되는 방법.

청구항 46

청구항 2-4, 또는 40 내지 45중에 있어서, 보체 억제제는 보체 성분 C5에 결합하는 전체 항체이며, 이식 후, 최소한 800 mg의 항체가 환자에게 투여되는 방법.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 이식 후, 최소한 900 mg의 항체가 환자에게 투여되는 방법.

청구항 48

청구항 46 또는 47에 있어서, 이식 후, 항-C5 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 7 주 동안 환자에게 투여되는 방법:

- 기관 또는 조직 이식 후, 24시간 이내에 최소한 800 mg의 항-C5 항체;
- 4주간 1주에 1회 최소한 800 mg의 항-C5 항체;
- 5주차 1회 최소한 800 mg의 항-C5 항체; 그리고
- 그 이후 2주에 한 번씩 최소한 800 mg의 항-C5 항체.

청구항 49

청구항 46, 47 또는 48중 임의의 한 항에 있어서, 이식 후, 항-C5 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 7 주 동안 환자에게 투여되는 방법:

- 기관 또는 조직 이식 후, 24시간 이내에 최소한 1200 mg의 항-C5 항체;
- 4주간 1주에 1회 최소한 900 mg의 항-C5 항체;
- 5주차 1회 최소한 1200 mg의 항-C5 항체; 그리고
- 그 이후 2주에 한 번씩 최소한 1200 mg의 항-C5 항체.

청구항 50

청구항 26, 27, 29, 30, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 48, 또는 49중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 투여 일정하에 최소한 21 주 동안 환자에게 투여되는 방법.

청구항 51

청구항 26, 27, 29, 30, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 48, 49, 또는 50중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 투여 일정하에 최소한 1년 동안 환자에게 투여되는 방법.

청구항 52

청구항 26, 27, 29, 30, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 48, 49, 50 또는 51중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 투여 일정하에 환자의 평생동안 환자에게 투여되는 방법.

청구항 53

청구항 1 내지 25, 28, 31, 34, 37, 또는 40 내지 47중 한 항에 있어서, 억제제는 최소한 1주에 1회 장기적으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 54

청구항 1 내지 25, 28, 31, 34, 37, 또는 40 내지 47중 한 항에 있어서, 억제제는 매 2주마다 1회 장기적으로 투여하는 방법.

청구항 55

청구항 1-54중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 환자의 여생동안 환자에게 장기적으로 투여하는 방법.

청구항 56

TMA를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 개체에서 혈전성 미세혈관병증 (TMA)을 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 인간 보체의 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하여, 환자에서 TMA를 치료하는 것을 포함하는 방법.

청구항 57

TMA를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 개체에서 혈전성 미세혈관병증 (TMA)의 발생을 감소 또는 중증도를 감소시키는 방법에 있어서, 이 방법은 인간 보체의 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하여, 환자에서 TMA의 발생을 감소 또는 중증도를 감소시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 58

청구항 56 또는 57에 있어서, 환자는 보체-관련된 장애를 가지는 방법.

청구항 59

청구항 56 내지 58중 임의의 한 항에 있어서, 억제제를 투여하면 환자의 뇌에서 TMA 발생 또는 중증도가 감소되는 방법.

청구항 60

청구항 56 내지 59중 임의의 한 항에 있어서, 억제제를 투여하면 신장에서 TMA 발생 또는 중증도가 감소되는 방법.

청구항 61

청구항 56 내지 60중 임의의 한 항에 있어서, 환자에게 억제제를 투여하면 환자에서 기존 TMA 분해가 촉진되는 방법.

청구항 62

보체-관련된 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는 방법에 있어서, 이 방법은 보체-관련된 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는데 유효한 양의 인간 보체 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 증상은 억제제 투여 후 14일 이내에 개선되며, 단서 조항으로 보체-관련된 장애는 발작성 야간 혈색소뇨증과 아닌 방법.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 억제제 투여 후 10일 이내에 하나 이상의 증상이 개선되는 방법.

청구항 64

청구항 62 또는 63에 있어서, 억제제 투여 후 5일 이내에 하나 이상의 증상이 개선되는 방법.

청구항 65

청구항 62 내지 64중 임의의 한 항에 있어서, 억제제 투여 후 2일 이내에 하나 이상의 증상이 개선되는 방법.

청구항 66

청구항 62 내지 65중 임의의 한 항에 있어서, 억제제 투여 후 1일 이내에 하나 이상의 증상이 개선되는 방법.

청구항 67

청구항 62 내지 66중 임의의 한 항에 있어서, 억제제 투여 후 12시간 이내에 하나 이상의 증상이 개선되는 방법.

청구항 68

청구항 62 내지 67중 임의의 한 항에 있어서, 하나 이상의 증상은 단백뇨, 상승된 LDH 수준, 고혈압, 감소된 혈소판 수치, 및 감소된 뇨 배출로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 69

청구항 62 내지 68중 임의의 한 항에 있어서, 하나 이상의 증상중 최소한 하나는 정상 수준의 40% 이내로 개선된 방법.

청구항 70

청구항 62 내지 69중 임의의 한 항에 있어서, 하나 이상의 증상중 최소한 하나는 정상 수준의 20% 이내로 개선된 방법.

청구항 71

청구항 62 내지 70중 임의의 한 항에 있어서, 하나 이상의 증상중 최소한 하나는 환자에게서 완전하게 개선된 방법.

청구항 72

보체-관련된 장애를 치료시키는 방법에 있어서, 이 방법은 보체-관련된 장애를 치료하는데 유효한 양의 인간 보체 억제제를 보체-관련된 장애를 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 장애의 하나 이상의 증상이 개선된 후에도 억제제를 환자에게 투여하고, 단서 조항으로 보체-관련된 장애는 발작성 야간 혈색소뇨증가 아닌 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 억제제는 하나 이상의 증상이 완전하게 개선된 후에도 환자에게 투여되는 방법.

청구항 74

청구항 72 또는 73에 있어서, 억제제는 환자가 임상적으로 회복기에 진입한 후에도 환자에게 투여되는 방법.

청구항 75

청구항 62 내지 74중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 장애의 하나 이상의 증상이 개선된 후 최소한 2개월 동안 환자에게 투여되는 방법.

청구항 76

청구항 62 내지 75중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 장애의 하나 이상의 증상이 개선된 후 최소한 6개월 동안 환자에게 투여되는 방법.

청구항 77

청구항 62 내지 76중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 장애의 하나 이상의 증상이 개선된 후 최소한 1년 동안 환자에게 투여되는 방법.

청구항 78

청구항 62 내지 77중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 장애의 하나 이상의 증상이 개선된 후 최소한 2년 동안 환자에게 투여되는 방법.

청구항 79

청구항 62 내지 78중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 장기적으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 80

청구항 1, 또는 4 내지 79중 임의의 한 항에 있어서, 보체-관련된 장애는 막증식성 사구체신염, Degos 질환, 비전형적 용혈 요독 증후군, 항체-중개된 거부, HELLP 증후군, 및 대변동성 항인지질 증후군으로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 81

aHUS를 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 환자에게서 aHUS를 치료하는데 유효한 양의 보체성분 C5a의 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 82

청구항 81에 있어서, 억제제는 (i) C5a에 결합하는 항체; 또는 (ii) 이 항체의 항원-결합 단편인 방법.

청구항 83

청구항 81 또는 82에 있어서, 항체는 서열 번호:12에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 인간 C5a에 결합하는 방법.

청구항 84

청구항 81 또는 83중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 단클론 항체인 방법.

청구항 85

청구항 81 또는 84중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 단일-쇄 항체인 방법.

청구항 86

청구항 81 또는 85중 임의의 한 항에 있어서, 항체는 인간화 항체인 방법.

청구항 87

청구항 81 내지 86중 임의의 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 재조합 항체, 디아바디, 키메라화된 또는 키메라 항체, 탈면역화된 인간 항체, 완전한 인간 항체, 단일 쇄 항체, Fv 단편, Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편, 그리고 $F(ab')_2$ 단편으로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 88

청구항 81 내지 87중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 환자에게서 고혈압 또는 혈관수축증 하나 또는 둘다 개선시키는 방법.

청구항 89

청구항 88에 있어서, 고혈압은 억제제 투여 후 7일 이내에 개선되는 방법.

청구항 90

청구항 81 내지 89중 임의의 한 항에 있어서, 억제제는 장기적으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 91

-라벨을 포함하는 용기; 그리고

-인간 보체 성분 C5의 억제제를 포함하는 조성물로 구성된 제품에 있어서,

라벨은 조성물이 보체-관련된 장애를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 인간에게 투여됨을 나타내며, 단서 조항으로 보체-관련된 장애는 발작성 야간 혈색소뇨증이 아닌 제품.

청구항 92

청구항 91에 있어서, 억제제는 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 제품.

청구항 93

청구항 91 또는 92에 있어서, 하나 이상의 추가적인 활성제를 더 포함하는 제품.

명세서

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 교차-참고**

[0002] 본 출원은 2008년 11월 10일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/198,803; 2008년 11월 18일자로 제출된 미국 가특허출원 61/199,562; 2008년 11월 18일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/199,569; 2008년 11월 19일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/199,764; 2008년 12월 1일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/200,640; 2008년 12월 1일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/200,634; 2008년 12월 1일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/200,635; 2009년 5월 28일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/181,788; 그리고 2009년 7월 23일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/228,047을 우선권으로 주장하며, 이의 각 공개 내용의 전문은 참고문헌에 통합된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명의 분야는 의학, 면역학, 분자 생물학 및 단백질 화학이다.

배경 기술

[0005] 보체계(complement system)는 세포 및 바이러스 병원균의 침투로부터 방어하기 위하여 신체의 다른 면역계와 공조작용한다. 최소한 25개 보체 단백질이 존재하며, 혈장 단백질 및 막 공인자들의 복합 수거물로 발견된다. 혈장 단백질은 척추동물 혈청내에 최대 10% 글루블린을 구성한다. 보체 성분들은 복잡하지만 정확한 일련의 효소에 의한 절단 및 막 결합 과정에서 상호작용함으로써 이들의 면역 방어 기능을 달성한다. 생성된 보체 캐스케이드(cascade)에 의해 옵소닌(opsonic), 면역조절 및 용해 기능을 가진 단백질이 생성된다. 보체 활성화에 관련된 생물학적 활성에 대한 간략한 요약은 *The Merck Manual, 16th Edition*에서 제공한다.

[0006] 보체 캐스케이드는 고전 경로 (CP), 렉틴 경로, 또는 대체 경로 (AP)를 통하여 진행될 수 있다. 렉틴 경로는 만노즈-결합 렉틴 (MBL)이 고만노즈 기질에 결합하여 일반적으로 개시된다. AP는 항체 독립적이며, 그리고 병원균 표면의 특정 분자들에 의해 개시될 수 있다. CP는 표적 세포의 항원 부위를 항체가 인지하고, 이에 결합함으로써 일반적으로 개시된다. 이들 경로는 C3 전환효소(convertase) - 보체 성분 C3가 활성 프로테아제에 의해 절단되어, C3a 및 C3b가 만들어지는 지점에서 수렴된다.

[0007] AP C3 전환효소는 보체 성분 C3의 자발적인 가수분해에 의해 개시되는데, 혈액내 혈장에 풍부하다. 이 과정을 "tickover" 라고도 불리는데, C3내의 티오에스테르 결합의 자발적 절단에 의해 C3i 또는 C3(H₂O)가 형성되면서 일어난다. Tickover는 활성화된 C3의 결합을 지원하는 및/또는 중성 또는 양전하 특징을 가진 표면(가령, 세균성 세포 표면)의 존재에 의해 실행된다. 이러한 C3(H₂O)의 형성으로 혈장 단백질 인자 B의 결합이 허용되며, 다시 인자 D는 인자 B가 Ba 및 Bb로 절단되는 것을 허용한다. Bb 단편은 C3에 여전히 결합되어 C3(H₂O)Bb를 포함하는 복합체- "유체-상(fluid-phase)" 또는 "개시" C3 전환효소-가 형성된다. 비록 소량만 생성되지만, 유체-상 C3 전환효소는 다중 C3 단백질을 C3a 및 C3b로 절단하여, C3b의 생성 및 후속적으로 표면(가령, 세균성 표면)에 공유 결합할 수 있다. 표면-결합된 C3b에 결합된 인자 B는 인자 D에 의해 절단되어, C3b, Bb를 포함한 표면-결합된 AP C3 전환효소 복합체가 형성된다. (가령, *M(1988) Ann Rev Biochem 57:321-347* 참고)

[0008] AP C5 전환효소 - (C3b)₂, Bb -는 AP C3 전환효소에 제 2 C3b 단량체가 첨가될 때 형성된다. (가령, *Medicus et*

al. (1976) J Exp Med 144:1076-1093 and Fearon et al. (1975) J Exp Med 142:856-863.) 제 2 C3b 분자의 역할은 C5에 결합하여, Bb에 의해 절단되도록 C5를 제시하는 것이다. (가령, *Izenman et al. (1980) J Immunol 124:326-331.*) AP C3 및 C5 전환효소는 가령, *Medicus et al. (1976), supra*에서 설명하는 것과 같이 삼량체 단백질 프로페르딘을 추가하여 안정화된다. 그러나, 기능적 대체 경로 C3 또는 C5 전환효소를 형성하는데 프로페르딘 결합이 요구되지 않는다. (가령, *Schreiber et al. (1978) Proc Natl Acad Sci USA 75: 3948-3952 and Sissons et al. (1980) Proc Natl Acad Sci USA 77: 559-562.*)

- [0009] CP C3 전환효소는 보체 성분 C1 상호작용시에 형성되며, 표적 항원(가령, 미생물 항원)에 결합된 항체와 C1q, C1r, 및 C1s의 복합체다. 항체-항원 복합체에 C1의 C1q가 결합으로 C1에서 형태학적 변화가 일어나고, C1r을 활성화시킨다. 그 다음 활성화 C1r은 C1-관련된 C1s를 절단함으로써 활성화 세틴 프로테아제가 생성된다. 활성화 C1s은 보체 성분 C4를 C4b 및 C4a로 절단한다. C3b와 비슷하게, 새로 생성된 C4b 단편은 표적 표면(가령, 미생물 세포 표면)상의 적합한 분자와 아마이드 또는 에스테르를 바로 형성하는 매우 반응성이 큰 티올을 가지고 있다. C1s은 또한 보체 성분 C2를 C2b 및 C2a으로 절단한다. C4b 및 C2a에 의해 형성된 복합체는 CP C3 전환효소이고, C3를 C3a 및 C3b으로 프로세싱시킬 수 있다. CP C5 전환효소 - C4b, C2a, C3b -는 CP C3 전환효소에 C3b 단량체 첨가시에 형성된다. (가령, *M(1988), supra and Cooper et al. (1970) J Exp Med 132:775-793.*)
- [0010] C3 및 C5 전환효소에서 C3b의 역할에 추가하여, C3b는 또한 대식세포와 수지상 세포와 같은 항원-제공 세포의 표면에 존재하는 보체 수용체와 상호작용을 통하여 흡수된 기능을 한다. C3b의 흡수된 기능은 일반적으로 보체계의 가장 중요한 항-감염성 기능중 하나로 간주된다. C3b 기능이 차단된 유전적 병소를 가진 환자들은 광범위한 병원균 유기체에 감염되기 쉽고, 보체 캐스캐이드 순서중 후기에 병소를 가진 환자, 예를 들면, C5 기능을 차단하는 병소를 가진 환자들은 오직 나이세리아(*Neisseria*) 감염이 더 많은 경향을 보이며, 그리고 다소 더 많은 경향이 있다.
- [0011] AP 및 CP C5 전환효소는 C5를 절단하며, C5는 정상 혈청에서 대략 75 µg/ml (0.4 µM)으로 발견되는 190 kDa 베타 글로블린이다. C5는 글리코실화되며, 이 중량의 약 1.5-3%는 탄수화물이다. 성숙 C5는 655개 아미노산으로 된 75 kDa 베타 쇠에 이황화결합으로 연결된 999개 아미노산으로 된 115kDa 알파쇄로 구성된 이중이량체다. C5는 단일 카피 유전자의 단일 쇠 전구체 단백질 산물이다(*Haviland et al. (1991) J. Immunol. 146:362-368*). 이 유전자의 전사체 cDNA 서열은 18개 아미노산 리더 서열과 함께 1658개 아미노산의 분비된 프로-C5 전구체로 예상된다. (가령, U.S. 특허 6,355,245).
- [0012] 프로-C5 전구체는 아미노산 655와 659 다음에 절단되어, 아미노 말단 단편의 베타 쇠(상기 서열의 아미노산 잔기 +1 부터 655까지)와 카복시 말단 단편의 알파 쇠(상기 서열의 아미노산 잔기 660 부터 1658 까지)가 만들어지며, 그리고 이들 두 쇠 사이에 4개의 아미노산(상기 서열의 아미노산 잔기 656-659)이 상실된다.
- [0013] C5a는 C5의 알파 쇠로부터 대체 또는 고전 C5 전환효소에 의해 절단되어 생성된 알파 쇠의 첫 74개 아미노산으로 구성된 아미노 말단 단편이다(가령, 상기 서열의 아미노산 잔기 660-733). 11 kDa 분자량의 C5a의 약 20%는 탄수화물이다. 전환효소 작용을 위한 절단 부위는 상기 서열의 아미노산 잔기 733, 또는 바로 인접한 부위다. 이 절단 부위에 또는 인접한 부위에 결합하는 화합물은 C5 전환효소 효소가 절단 부위에 접근하는 것을 차단하는 능력이 있고, 따라서 보체 억제제로 작용하다.
- [0014] C5는 C5 전환효소 활성화 이외의 수단에 의해 활성화될 수도 있다. 제한적 트립신 절단 (가령, *Minta and Man (1997) J Immunol. 119:1597-1602 and Wetsel and Kolb (1982) J Immunol. 128:2209-2216*) 그리고 산 처리 (*Yamamoto and Gewurz (1978) J Immunol. 120:2008 and Damerou et al. (1989) Molec. Immunol. 26:1133-1142*)는 또한 C5를 절단하여, 활성화 C5b를 만든다.
- [0015] C5 절단으로 C5a, 강력한 아나필라독성 및 화학주성 인자를 방출하고, 그리고 용해성 말단 보체 복합체, C5b-9가 형성된다. C5a 및 C5b-9는 또한 가수분해 효소, 활성 산소종들, 아라키돈산 대사물질들 그리고 다양한 사이토킨들과 같은 하류 염증 인자의 방출을 증폭시켜, 다능 세포 활성화 성질을 보유한다.
- [0016] 말단 보체 복합체의 형성에서 제1 단계는 C5b와 C6, C7, 및 C8가 복합되어, 표적 세포의 표면에서 C5b-8 복합체를 형성하는 것을 포함한다. C5b-8 복합체가 몇 가지 C9 분자들과 결합할 때, 막 공격 복합체 (MAC, C5b-9, 말단 보체 복합체--TCC)가 형성된다. 충분한 수의 MACs가 표적 세포 막안으로 들어가면, 복합체들이 만든 구멍 (MAC 포어)은 표적 세포의 신속한 삼투성 용해를 조정한다. 더 낮은, 비-용해성 농도의 MACs는 다른 결과를 만들 수 있다. 특히, 소수의 C5b-9 복합체들이 내피 세포와 혈소판으로 막 삽입되면 유해한 세포 활성을 야기한다

다. 일부 경우, 활성화가 세포 용해보다 선행될 수도 있다.

[0017] 상기에서 언급된 바와 같이, C3a 및 C5a는 아나필라독성이다. 이러한 활성화된 보체 성분들은 비만 세포 탈과립화(degranulation)를 촉발시키고, 이로써 호염기성세포 및 비만 세포로부터 히스타민과 다른 염증 증개물질을 방출하여, 평활근 수축, 증가된 맥관 침투성, 백혈구 활성화, 그리고 과세포성을 초래하는 세포 증식을 포함하는 기타 염증 현상을 일으킨다. C5a는 또한 보체 활성화 부위에 전-염증 과립구를 유인하는 작용을 하는 화학주성 펩티드로 기능한다.

[0018] C5a 수용체들은 기관지 및 폐포 상피 세포 그리고 기관지 평활근 세포 표면에서 발견된다. C5a 수용체들은 또한 호산구, 비만 세포, 단핵세포, 호중성 백혈구, 그리고 활성화된 림프구에서도 발견되었다.

[0019] 적절한 기능을 하는 보체계는 감염 미생물에 대항하여 강력한 방어를 제공하지만, 보체의 부적절한 조절 또는 활성화는 다양한 장애의 병인에 연루되어 있었고, 여기서 장애는 가령, 류마티스 관절염 (RA); 낭창 신염; 허혈성 재관류 손상; 비전형적 용혈 요독 증후군 (aHUS); 고밀도 침착병 (DDD); 시력 감퇴 (가령, 노인성 시력 감퇴 (AMD)); 용혈, 상승된 간효소, 그리고 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판감소성 자반증 (TTP); 자연 유산; 면역 침착이 거의 없는(pauci-면역) 사구체 신염; 수포성 표피 박리증; 반복적 태아 손실; 다발성 경화 (MS); 외상성 뇌 손상; 그리고 심근경색, 심폐 바이패스 및 혈액 투석으로 인한 손상이다. (가령, *Holers et al. (2008) Immunological Reviews 223:300-316.*)

[0020] **요약**

[0021] 본 공개 내용은 인간 보체의 억제제 (가령, 항-C5-항체와 같은 보체 성분 C5의 억제제)를 포함하는 조성물 및 보체-관련 장애를 치료 또는 예방하는데 이 조성물들을 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 조성물들은 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물들은 인간 C5 단편 C5a 또는 C5b에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, C5 억제제는 소분자 또는 핵산, 가령, 포유류내에서 C5 mRNA에 결합하여 이의 활성화를 촉진시키는 siRNA 또는 안티센스 RNA다.

[0022] 보체-관련 장애는 인간의 임의의 의학적 장애를 포함하며, 이 장애의 치료는 보체계의 억제에 의해 직간접적으로 이익을 얻을 것이다. 장애는 일반적으로 보체계의 부적절한 조절을 특징으로 한다: 개체에서 (i) 보체계의 부적절한 활성화 또는 (ii) 활성화된 보체계의 부적절한 지속. 보체-관련 장애는 염증 및 자가면역 질환들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 보체-관련된 장애는 가령, RA; 항인지질 항체 증후군 (APS); 낭창 신염; 허혈성 재관류 손상; aHUS; 전형적 (설사 또는 감염성이라고도 함) 용혈 요독 증후군 (따라서); DDD; 신경척수염 (NMO); 다초점 운동신경 병증 (MMN); MS; 시력 감퇴 (가령, AMD); HELLP 증후군; TTP; 자연 유산; 면역 침착이 거의 없는(pauci-면역) 사구체 신염; 수포성 표피 박리증; 반복적 태아 손실; 그리고 외상성 뇌 손상이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 보체-관련된 장애는 보체-관련된 맥관 장애, 가령, 심혈관 장애, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초 (가령, 근골격) 맥관 장애, 신동맥 장애, 장관막/장 맥관 장애, 맥관염, Henoch-Sch자반병 신염, 전신 홍반성 루푸스-관련된 맥관염, 류마티스 관절염과 관련된 맥관염, 면역 복합체 맥관염, Takayasu 질환, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병, Kawasaki 질환(동맥염), 정맥 가스 색전증 (VGE), 그리고 스텐트 배치후 재협착증, 회전축상반제술, 그리고 경피경혈관심장동맥확장술 (PTCA)이다. 추가 보체-관련 장애는 중증근육무력증 (MG), 한냉 응집소 질환 (CAD), 피부근염, 발작성 한냉 혈색소뇨증 (PCH), Graves 질환, 아테롬성경화증, 알츠하이머 질환, 전신 염증 반응 폐혈증, 폐혈증 쇼크, 척추 손상, 사구체신염, Hashimoto 갑상선염, 타입 I 당뇨병, 건선, 수포창, 자가면역 용혈 빈혈 (AIHA), 특발성 혈소판 감소성 자반증 (ITP), Goodpasture 증후군, Degos 질환, 그리고 과국적 APS (CAPS)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0023] 한 측면에서, 본 공개내용은 인간에게서 보체-관련된 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 인간 보체 (가령, 인간 보체 성분 C5의 억제제)의 억제제를 포함하는 조성물의 치료 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0024] 또 다른 측면에서, 본 공개내용은 인간에게서 보체-관련된 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 하며, 이 방법은 인간 보체 (가령, 인간 보체 성분 C5)의 억제제의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0025] 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 억제제는 인간 보체 성분 C5 단백질의 발현을 저해할 수 있다. 억제제는 인간 보체 성분 C5 단백질의 단백질 발현을 억제할 수 있거나 또는 단백질을 인코딩하는 mRNA의

발현을 억제할 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 억제제는 인간 보체 성분 C5을 단편 C5a 및 C5b으로의 절단을 억제할 수 있다.

[0026] 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 억제제는 C5a 및 C5b 중 하나에 또는 두 개 모두에 결합하고, 이를 억제한다. 억제제는 가령, C5a 또는 C5b에 결합하는 항체다. 일부 구체예에서, 억제제는 C5a에 결합하나, 전장의 C5에 결합하지 않는 항체다. 일부 구체예에서, 억제제는 C5b에 결합하나, 전장의 C5에 결합하지 않는 항체다. 일부 구체예에서, 억제제는 서열 번호:12-25중 임의의 하나에 나타난 최소한 4개(가령, 최소한 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개 또는 17개 이상)의 연속 아미노산을 포함하는 또는 이로 구성된 아미노산 서열을 가지는 인간 C5a 단백질 또는 이의 단편에 결합하는 항체다. 일부 구체예에서, 억제제는 서열 번호:12에 나타난 아미노산 서열을 가지는 인간 C5a 단백질에 결합하는 항체다. 일부 구체예에서, 억제제는 서열 번호:4 또는 26 중 임의의 하나에 나타난 최소한 4개(가령, 최소한 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개 또는 17개 이상)의 연속 아미노산을 포함하는 또는 이로 구성된 아미노산 서열을 가지는 인간 C5b 단백질 또는 이의 단편에 결합하는 항체다. 일부 구체예에서, 억제제는 서열 번호:4 또는 26에 나타난 아미노산 서열을 가지는 인간 C5b 단백질에 결합하는 항체다.

[0027] 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 억제제는 폴리펩티드, 폴리펩티드유사체, 핵산, 핵산유사체, 그리고 소분자로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리펩티드는 여기에서 설명된 것들과 같은 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이거나 또는 이로서 구성될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 보체 성분 C5 단백질의 알파 쇠에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 보체 성분 C5 단백질의 베타 쇠에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 인간 보체 성분 C5의 알파 쇠에 결합할 수 있고, 그리고 항체는 (i) 인간 체액에서 보체 활성화를 억제시키고, (ii) 정제된 인간 보체 성분 C5가 인간 보체 성분 C3b 또는 인간 보체 성분 C4b에 결합하는 것을 억제시키고, 및/또는 (iii) 인간 보체 활성화 산물 유리 C5a (또는 전술한 성질들중 임의의 조합)에 결합하지 못한다. 항체는 서열 번호:1-11 중 임의의 것에 나타난 아미노산 서열을 가지는 또는 이로 구성된 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합할 수 있다. 항체는 서열 번호:5의 아미노산 위치 8 내지 아미노산 위치 12에 대응하는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 올리고펩티드에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 단클론 항체, 단일-쇄 항체, 인간화 항체, 완전한 인간 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 디아바디(diabody), 키메라화된 또는 키메라 항체, 탈면역화된 인간 항체, 완전한 인간 항체, 단일 쇠 항체, Fv 단편, Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편, 또는 F(ab')₂ 단편일 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 에콜리주마브 또는 페셀리주마브일 수 있다.

[0028] 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 조성물은 인간의 정맥으로 투여될 수 있다.

[0029] 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 보체-관련된 장애는 대체 보체 경로-관련된 장애다. 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 보체-관련된 장애는 고전 보체 경로-관련된 장애다. 일부 구체예에서, 보체-관련된 장애는 류마티스 관절염, 허혈성 재관류 손상, 비전형적 용혈 요독 증후군, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 고밀도 침착병, 노인성 시력 감퇴, 자연 유산, 면역 침착이 거의 없는(pauci-immune) 사구체 신염, 수포성 표피 박리증, 반복적 태아 손실, 다중 경화, HELLP, 자간전증, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머질환, 중증근무력증, 한냉 응집소 질환, 피부근염, Graves' 질환, Hashimoto' s 갑상선염, 타입 I 당뇨병, 건신, 수포창, 자가면역 용혈 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, Goodpasture 증후군, 항인지질 증후군, 대변동성 항인지질 증후군, 신경척수염 (NMO), 다초점 운동신경 병증 (MMN), Degos 질환, 및 여기에서 설명된 임의의 기타 보체-관련된 장애로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0030] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법들은 보체-관련된 장애를 가지거나, 가진 것으로 의심되는 또는 발생 위험이 있는 인간을 확인하는 단계를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법들은 하나 이상의 보체-관련된 장애의 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.

[0031] 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 보체-관련된 장애는 aHUS이고, aHUS는 유전적, 또는 후천적 또는 특발성 형태가 될 수 있다. 일부 구체예에서, aHUS는 보체 인자 H (CFH)-관련된 aHUS (가령, 개체내에서 CFH의 돌연변이 또는 CFH에 결합하는 항체의 존재), 막 공인자 단백질 (MCP)-관련된 aHUS, 보체 인자 I (CFI)-관련된 aHUS, C4b-결합 단백질 (C4BP)-관련된 aHUS, von Willibrand 인자 (vWF)-관련된 장애, 보체 인자 B-(CFB)-관련된 aHUS, 또는 증가된 C3 소비 결과로 C3 수준이 낮아지게 되는 대체 경로의 장애일 수 있다.

[0032] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법들은 aHUS를 가지거나, 가진 것으로 의심되는 또는 발생 위험이 있는 개체를 확인하는 단계를 더 포함한다.

- [0033] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법들은 하나 이상의 aHUS에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 개체를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0034] 여기에서 설명된 임의의 방법들의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 치료(가령, 혈장 교체 또는 혈장 주입) 전 또는 치료 동안 또는 치료후 개체에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, C5 억제제를 개체에게 투여하면 개체에서의 혈장 치료 필요를 경감시킬 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C5 억제제를 개체로 투여하면(가령, 만성 투여) 최소한 2 개월 (가령, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 또는 12 개월 또는 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 6년 이상) 동안 개체에서의 혈장 치료 필요를 경감시키거나 또는 실질적으로 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법들은 전형적 HUS 또는 aHUS를 치료하는데 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 개체로 투여하는 것을 포함한다. 하나 이상의 추가 활성제는 가령, 항-고혈압제, 항-혈소판제, 프로스타사이클린, 섬유소용해제, 그리고 항산화제로부터 선택된다.
- [0035] 일부 구체예에서, 인간은 유아다. 유아는 가령, 0.5세 (가령, 1세, 1.5세, 2세, 2.5세, 3세, 3.5세, 4세, 4.5세, 5세, 5.5세, 6세, 6.5세, 7세, 7.5세, 8세, 8.5세, 9세, 또는 9.5세)다. 유아는 10세 미만(가령, 9.5세 미만, 9세 미만, 8.5세 미만, 8세 미만, 7.5세 미만, 7세 미만, 6.5세 미만, 6세 미만, 5.5세 미만, 5세 미만, 4.5세 미만, 4세 미만, 3.5세 미만, 3세 미만, 2.5세 미만, 2세 미만, 1.5세 미만, 1세 미만, 또는 1세 미만)이다.
- [0036] 보체-관련된 장애는 전형적 HUS이고, 여기에서 설명된 임의의 방법의 구체예에서, 전형적 HUS는 인간에서 대장균(*E. coli*) 감염과 관련될 수 있다. 대장균 감염은 대장균(*E. coli*) O157 (가령, O157:H7), O26, O103, O111, 또는 O145 감염일 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 전형적 용혈 요독 증후군은 인간에서 쉬겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*) 감염일 수 있다. 쉬겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*) 감염 감염은 쉬겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*) type 1 감염일 수 있다.
- [0037] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 전형적 용혈 요독 증후군을 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0038] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 전형적 용혈 요독 증후군에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0039] 보체-관련된 장애는 CAPS이며 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, CAPS는 침전 상태 (precipitating condition)와 관련될 수 있다. 침전 상태는 가령, 암, 이식, 감염, 외과술, 원발성 항인지질 증후군, 또는 자가면역 질환 가령, 류마티스 관절염 또는 전신 홍반성 루프스를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, CAPS는 위암, 난소암, 림프종, 백혈병, 내막암, 선암, 폐암, 또는 CAPS와 관련된 또는 떨어뜨리는 것으로 당업계에 알려진 임의의 기타 암을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, CAPS는 특발성이 될 수 있다.
- [0040] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 CAPS를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0041] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 CAPS에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0042] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 교체, 혈장분리반출, IVIG, 또는 CAPS 치료용 임의의 기타 추가 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 인간에게 투여될 수 있다.
- [0043] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 또한 CAPS 치료에 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 인간에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 항-고혈압제, 항-사이토킨제, 스테로이드, 항-응고제, 또는 섬유소용해제의 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0044] 보체-관련된 장애는 TTP이며 여기에서 설명된 임의의 방법의 구체예에서, TTP는 유전된 것일 수 있다. 예를 들면, 인간은 ADAMTS13 유전자에 하나 이상의(가령, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상)돌연변이를 가지고 있을 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, TTP는 획득된 형태일 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 인간은 ADAMTS13 금속-단백질분해효소에 결합하여 이를 억제하는 항체를 만들 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, TTP는 재발형일 수 있다. 예를 들면, 인간은 TTP를 가졌던 사람일 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, TTP (또는 재발성 TTP)은 암, 임신, 세균성 또는 바이러스 감염, 외과술, 또는 당업계에서 공지된 또는 여기에서 설명된 TTP-관련된 이상을 포함하나 이에 한정되지 않는 침

전 상태와 관련된다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, TTP (또는 재발성 TTP)는 TTP와 연관된 치료제의 사용과 연관된다. 예를 들면, TTP는 가령, 혈소판 응집 억제제 가령, 티클로피딘 또는 클로피도그렐 또는 면역억제제 (가령, 사이클로스포린, 미토마이신 C, FK506, 또는 인터페론-알파)의 이용과 연관될 수 있다.

- [0045] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 TTP를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0046] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 TTP에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터하는 것을 포함할 수 있다.
- [0047] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 교체, 혈장 주입, 혈장분리반출, 또는 비장절제 전, 이러한 과정 동안 또는 이러한 과정 이후 인간에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 TTP를 치료 또는 방지하는데 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 인간에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 항-고혈압제, 스테로이드, 항-응고제, 또는 섬유소용해제로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0048] 보체-관련된 장애는 DDD이며 여기에서 설명된 임의의 방법의 구체예에서, DDD는 유전된 형태의 장애일 수 있다. 예를 들면, 인간은 보체 인자 H 유전자, 보체 인자 H-관련된 5 유전자, 또는 보체 성분 C3 유전자내에 DDD-관련된 돌연변이를 가질 수 있다.
- [0049] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 DDD를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0050] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 DDD에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터하는 것을 포함할 수 있다.
- [0051] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 교체, 혈장 교체, 혈장분리반출, 또는 정맥내 감마 글로불린 요법전, 이러한 시술 동안 또는 이러한 시술 후 인간에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 DDD 치료에 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 인간에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 항-고혈압제, 코르티코스테로이드, 항-응고제, 또는 섬유소용해제로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0052] 보체-관련된 장애는 MG이며, 여기에서 설명된 임의의 방법의 구체예에서, 인간은 MG-관련된 항-AChR 항체, MG-관련된 항-MuSK 항체, 또는 MG-관련된 항-선모양의(striational) 단백질 항체를 포함하나 이에 한정되지 않는 MG-관련된 자가항체를 발현시킬 수 있는 인간일 수 있다. MG는 눈모양의 MG 및/또는 약물-유도된 형태의 MG 가령, D-페니실아민-유도된 MG이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 인간은 중증근무력 위기증이거나 이것이 발병될 위험에 처해있을 수 있다. 일부 구체예에서, 인간은 신생아 MG를 가지는 신생아이며, MG를 가진 엄마로부터 태반을 통하여 유아로 MG-관련된 항체가 전달된다.
- [0053] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 MG를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 MG에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터하는 것을 포함할 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 교체, 혈장분리반출, IVIG, 또는 면역흡착 요법 전, 이러한 시술 동안 또는 이러한 시술후 인간에게 투여될 수 있다.
- [0054] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 MG 치료 또는 방지에 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 인간에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 가령, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 면역억제제, 또는 MG 치료용으로 유용한 것으로 당업계에서 공지된 또는 여기에서 설명된 임의의 기타 추가 활성제일 수 있다.
- [0055] 보체-관련된 장애는 발작성 한냉 혈색소뇨증 (PCH)이며 여기에서 설명된 임의의 방법의 구체예에서, PCH 는 감염 (가령, 바이러스 또는 세균성 감염) 또는 신형성과 관련될 수 있다. 예를 들면, PCH는 트레포네마 팔라디움 (*Treponema palladium*) 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 수두대상포진 바이러스 감염, 사이코메갈로바이러스 (CMV) 감염, 입스타인-바 바이러스 (EBV) 감염, 아테노바이러스 감염, 파르보바이러스 B19 감염, 콕사키 A9 감염, 헤모필러스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*) 감염, 미코플라즈마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumoniae*) 감염, 또는 클렙시엘라 뉴모니에(*Klebsiella pneumoniae*) 감염과 관련될 수 있다. 일부 구체예에서, PCH는 비-호지킨 림프종과 관련될 수 있다. 일부 구체예에서, PCH는 면역주사(가령, 홍역 면역주사)와 관련될 수 있다.

여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, PCH는 급성 또는 재발성일 수 있다.

- [0056] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 PCH를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 PCH에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0057] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 교체, 혈장 주입, IVIG 요법, 적혈구 세포 수혈, 또는 혈장분리반출 과정 전, 또는 과정 동안 또는 과정 후, 인간에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 PCH를 치료 또는 예방하는데 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 인간에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 항-고혈압제, 스테로이드, 면역억제제 (가령, 리투시마브), 항생제, 항-바이러스제 그리고 화학요법제로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0058] 보체-관련된 장애는 CAD이며 여기에서 설명된 임의의 방법의 구체예에서, CAD는 감염 (가령, 바이러스 또는 세균성 감염) 또는 신형성과 연관될 수 있다. 예를 들면, CAD는 HIV 감염, 사이토메갈로바이러스 (CMV) 감염, Epstein-바 바이러스 (EBV) 감염, 또는 미코플라스마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumoniae*) 감염과 관련될 수 있다. 일부 구체예에서, CAD는 비-호지킨 림프종과 연관될 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, CAD는 원발성 또는 부차적일 수 있다.
- [0059] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 CAD를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 CAD에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0060] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 교체, 혈장 교체, IVIG 요법, 또는 혈장분리반출 전 또는 이러한 처리동안 또는 이러한 처리후에 인간에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 CAD를 치료 또는 예방하는데 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 인간에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 항-고혈압제, 스테로이드, 면역억제제 (가령, 리투시마브), 항생제, 항-바이러스제 및 화학요법제로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0061] 보체-관련된 장애는 HELLP 증후군이며 여기에서 설명된 임의의 방법의 구체예에서, 장애를 겪는 여성은 임신부 또는 최근에 임신한 여성일 수 있다. 예를 들면, 이 여성은 투여전 14일 이내 (가령, 13일 이내, 12일 이내, 11일 이내, 10일 이내, 9일 이내, 8일 이내, 7일 이내, 6일 이내, 5일 이내, 4일 이내, 3일 이내, 2일 이내, 24시간 이내, 18시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 또는 4시간 이내, 3시간 이내, 2시간 이내, 또는 1시간 이내) 출산을 한 여성일 수 있다. 일부 구체예에서, 이 여성은 1회 이상 임신 경험이 있다. 일부 구체예에서, 이 여성은 임신전 최소한 1회 전자간증 또는 HELLP 증후군을 겪은 적이 있다.
- [0062] 보체-관련된 장애는 HELLP 증후군이며 구체예에서, 여기에서 설명된 방법은 HELLP를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간을 확인하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 하나 이상의 HELLP에서 개선이 있는 지에 대해 투여후, 인간을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0063] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 혈장 교체, 혈장분리반출, 혈소판 수혈, 또는 적혈구 세포 수혈전, 이러한 처리 동안 또는 처리 후, 여성에게 투여될 수 있다.
- [0064] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 여성에게서 HELLP 증후군을 치료 또는 방지하는데 유용한 최소한 하나 이상의 추가 활성제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 항-고혈압제, 스테로이드, 항경련제, 그리고 항혈전제로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0065] 또 다른 측면에서, 본 공개내용은 물품의 제조를 특징으로 하며, 물품은 라벨이 있는 용기 및 인간 보체 (가령, 인간 보체 성분 C5의 억제제)의 억제제를 포함하는 조성물을 포함한다(또는 구성된다). 라벨은 여기에서 설명된 임의의 보체-관련된 장애를 가진, 가진 것으로 의심되는 또는 발병 위험에 처한 인간에게 조성물이 투여됨을 나타낸다. 억제제는 가령, 보체 성분 C5 또는 C5a 또는 C5b와 같은 이의 단편에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편일 수 있다. 일부 구체예에서, 제품은 보체-관련된 장애를 치료 또는 방지 (가령, 장애의 하나 이상의 증상을 개선)하는데 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 포함한다.
- [0066] 공개내용은 발명자에 의해 C5 억제제 에쿨리주마브로 치료시, 신장에서 보체-관련된 장애 aHUS 및 혈전성 미세혈관병증 (TMA)이 있는 환자는 더 이상의 TMA 발달없이 신장에서 TMA가 완전하게 해결되는 경험을 한 발견에 일부 근거한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 공개내용은 TMA를 가진, TMA를 가진 것으로 의심되는 또는 TMA 발병 위험에 처한 환자에서 혈전성 미세혈관병증 (TMA)을 치료하는 방법 또는 TMA의 발생 또는 중증도를 감소시키는

방법을 특징으로 한다. 이 방법은 보체 성분 C5의 억제제와 같은 보체의 억제제를 환자(이를 필요로 하는)에게 투여하여 환자에게서 TMA를 치료하는 것을 포함한다. 억제제는 가령, 여기에서 설명된 C5 억제제, 가령, 에쿨리주마브가 될 수 있다. C5 억제제의 투여로 환자의 신장 및/또는 뇌에서 TMA의 발생 또는 심각성을 줄일 수 있다. 일부 구체예에서, C5 억제제의 투여는 환자의 뇌 또는 신장내의 기존 TMA와 같은 환자에서의 기존의 TMA를 치료 또는 해결을 촉진시킨다.

[0067] 일부 구체예에서, 환자는 여기에서 설명된 보체 관련된-장애 가령, 막증식성 사구체신염, Degos 질환, 비전형적 용혈 요독 증후군, 항체-중개된 거부, HELLP 증후군, 또는 대변동성 항인지질 증후군을 가진다.

[0068] 발명자들은 가령, aHUS 또는 CAPS를 가진 환자에게 에쿨리주마브를 투여하면 질환의 하나 이상의 증상을 기대 이상으로 신속하게 개선시킨다는 것도 발견하였다. 예를 들면, 에쿨리주마브로 치료된 aHUS 환자에게서 에쿨리주마브로 만성 치료 개시일로부터 1개월 이내(가령, 2주 이내)에 개선되었다는 것을 발명자들은 발견하였다. 또 다른 예시에서, 막증식성 사구체신염이 있는 환자의 단백뇨는 에쿨리주마브로 만성 치료 개시 이후 1개월 이내에 개선되었다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 공개내용은 발작성 야간 혈색소뇨증을 제외하고, 여기에서 설명된 임의의 보체-관련 장애와 같은 보체-관련된 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 보체-관련된 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는데 효과적인 양의 보체 억제제(가령 보체 성분 C5의 억제제)를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 억제제 투여후 2개월 이내(가령, 7주, 6주, 5주, 4주, 3주, 또는 2주; 20일 이내, 19일 이내, 18일 이내, 17일 이내, 16일 이내, 15일 이내, 14일 이내, 13일 이내, 12일 이내, 11일 이내, 10일 이내, 9일 이내, 8일 이내, 7일 이내, 6일 이내, 5일 이내, 4일 이내, 3일 이내, 2일 이내, 또는 1일 이내; 또는 12시간 이내, 11시간 이내, 10시간 이내, 9시간 이내, 8시간 이내, 7시간 이내, 6시간 이내 또는 5시간 이내) 증상이 개선된다. 보체-관련 장애의 증상은 약물 업계에 잘 알려져 있거나 또는 여기에서 설명된다. 보체 억제제는 여기에서 설명된 C5 억제제 중 임의의 것, 가령, 에쿨리주마브일 수 있다. 2개월 이내에 C5 억제제에 의해 개선될 수 있는 예시적인 증상은 가령, 단백뇨, 고혈압, 감소된 혈소판수, 그리고 신장으로부터 감소된 노 배출을 포함한다. 일부 구체예에서, 최소한 하나의 증상은 정상 수준 또는 값의 40% 이내(가령, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%)로 개선된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C5 억제제인 에쿨리주마브를 aHUS를 가진 고혈압제 환자에게 투여하면 환자의 고혈압을 환자의 정상 혈압(이완기 및/또는 수축기)의 40% 이내로 개선시킬 수 있다. 일부 구체예에서, C5 억제제의 투여로 개체에서 보체-관련된 장애의 하나 이상의 증상을 완벽하게 개선시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 신장 이식을 하였고, 가령, 최근 신장 이식을 한 aHUS 환자다. 보체 관련된-장애는 여기에서 설명된 것들중 임의의 것, 가령, 막증식성 사구체신염, Degos 질환, 비전형적 용혈 요독 증후군, 항체-중개된 거부, HELLP 증후군, 그리고 대변동성 항인지질 증후군이다.

[0069] 여기에서 설명된 대부분의 보체-관련 장애는 삽화적 또는 산발적 증상(episodic 또는 sporadic symptom)을 특징으로 하고, 그리고 기록적으로 증상이 분명하게 되었을 때만 치료를 받았다. 그러나, 환자가 증상이 없을 경우에도 내재된 보체-관련된 장애는 남아있다. 발명자들은 또한 보체-중개된 억제제를 이용하여 장기간에 걸쳐 치료하면 장애의 재발을 막거나 최소한 최소화시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 이러한 억제제의 장기 투여는 재발했을 때 심각한 보체-관련된 장애(가령, aHUS 또는 CAPS)를 가진 환자에게 가해지는 비가역적 손상(가령, 신장과 같은 기관의 상실)을 방지하거나 최소화하는데 유용하다. 따라서, 환자에게서 전신 보체 활성을 막거나 실질적으로 억제시킬 수 있는 충분히 높은 농도로 억제제를 지속적으로 유지시킬 수 있는 빈도와 양으로 보체 억제제를 투여하는 것이 중요하다.

[0070] 따라서, 또 다른 측면에서, 공개내용은 보체-관련된 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 이 방법은 보체-관련된 장애가 발작성 야간 혈색소뇨증이 아니라는 전제하에, 환자에게서 전신 보체 활성의 억제를 유지하는데 효과적인 빈도와 양으로 보체 억제제(가령, 항-C5 항체와 같은 C5 억제제)를 이를 필요로 하는 환자에게 장기적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0071] 여기에서 사용된 것과 같이, “장기적으로 투여된”, “장기 치료” “장기적으로 치료하는” 또는 이와 문법적으로 유사한 다양한 용어들은 장기간에 걸쳐 환자에게서 전신 보체 활성을 완전하게 또는 실질적으로 억제시키기 위하여 환자의 혈액내 치료제의 특정 임계 농도로 유지시키는데 이용되는 치료 섭생을 말한다. 따라서, 장기적으로 보체 억제제에 의해 치료된 환자는 2주 이상(가령, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주,

46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 또는 52주; 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월; 또는 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 3년, 3.5년, 4년, 4.5년, 5년, 5.5년, 6년, 6.5년, 7년, 7.5년, 8년, 8.5년, 9년, 9.5년, 10년, 10.5년, 또는 12년 또는 환자의 남은 일생동안)의 시간동안 전신 보체 활성을 완전하게 또는 실질적으로 억제시키기 위하여 환자의 혈액내 치료제의 특정 임계 농도로 유지시키는데 이용되는 충분한 양과 빈도의 억제제로 치료받을 수 있다. 일부 구체예에서, 보체 억제제는 혈청 용혈 활성을 20% (가령, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 또는 심지어 5%) 이하로 유지시키고, 그리고 혈청 용혈 활성을 20% 이하로 유지시키는데 유효한 빈도 및 양으로 이를 필요로 하는 환자에게 장기적으로 투여될 수 있다. 가령, *Hill et al. (2005) Blood 106(7):2559*. 일부 구체예에서, 보체 억제제는 LDH에 대한 정상 범위의 최소한 20% (가령, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 또는 심지어 5% 미만)이내에서 혈청 유산염 탈수소효소 (LDH) 수준을 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. *Hill et al. (2005) supra*. 일부 구체예에서, 보체 억제제는 혈청 LDH 수준을 550 IU/L 미만 (가령, 540 IU/L, 530 IU/L, 520 IU/L, 510 IU/L, 500 IU/L, 490 IU/L, 480 IU/L, 470 IU/L, 460 IU/L, 450 IU/L, 430 IU/L, 420 IU/L, 410 IU/L, 400 IU/L, 390 IU/L, 380 IU/L, 370 IU/L, 360 IU/L, 350 IU/L, 340 IU/L, 330 IU/L, 320 IU/L, 310 IU/L, 300 IU/L, 290 IU/L, 또는 270 IU/L)으로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여된다. 환자에게서 전신 보체 억제를 유지하기 위하여, 보체 억제제는 환자에게, 가령, 1주일에 1회, 2주마다 1회, 1주일에 2회, 하루에 한 번, 한 달에 한 번, 매 3주마다 한번 장기적으로 투여될 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, C5 억제제 (가령, 항-C5 항체)는 환자 혈액내에서 모든 C5 분자 하나당 이가의 C5 억제제 분자(가령, 에콜리주마브와 같은 전체 항-C5 항체)가 최소한 0.7(가령, 최소한 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상)의 농도를 유지하는데 유효한 양과 투여 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. C5 억제제에 대해 “이가(Divalent 또는 bivalent)”는 C5 분자에 대해 최소한 2개의 결합 부위를 포함하는 C5 억제제를 말한다. C5 억제제가 단가(monovalent) (가령, 단일 쇠 항-C5 항체 또는 C5에 결합하는 Fab)인 경우, 억제제는 환자 혈액내에서 모든 C5 분자 하나당 단가의 C5 억제제 분자가 최소한 1.5(가령, 최소한 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 또는 5 이상)의 농도를 유지하는데 유효한 양과 투여 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 단가 C5 억제제는 C5에 대한 단가 C5 억제제의 비율이 최소한 2:1 (가령, 최소한 3:1, 최소한 4:1, 최소한 5:1, 또는 최소한 6:1 이상)를 유지하는데 유효한 양과 빈도로 투여될 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 전체(이가) 항-C5 항체는 환자 혈액 ml당 항체 최소한 40 μ g (가령, 41 μ g, 42 μ g, 43 μ g, 44 μ g, 45 μ g, 46 μ g, 47 μ g, 48 μ g, 49 μ g, 50 μ g, 51 μ g, 52 μ g, 53 μ g, 54 μ g, 55 μ g, 56 μ g, 57 μ g, 58 μ g, 59 μ g, 60 μ g, 61 μ g, 62 μ g, 63 μ g, 64 μ g, 65 μ g, 66 μ g, 67 μ g, 68 μ g, 69 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 110 μ g, 또는 120 μ g 또는 그 이상)의 농도를 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여된다. 바람직한 구체예에서, 전체 항-C5 항체 (가령, 에콜리주마브)는 항체 농도를 환자 혈액 ml당 최소한 50 μ g 농도로 유지시키기 위한 양 및 빈도로 투여된다. 바람직한 구체예에서, 전체 항-C5 항체 (가령, 에콜리주마브)는 항체 농도를 환자 혈액 ml당 최소한 100 μ g 농도로 유지시키기 위한 양 및 빈도로 투여된다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 단가 항-C5 항체 (가령, 단일 쇠 항체 또는 Fab 단편)은 환자 혈액 ml당 항체 최소한 80 μ g(가령, 81 μ g, 82 μ g, 83 μ g, 84 μ g, 85 μ g, 86 μ g, 87 μ g, 88 μ g, 89 μ g, 90 μ g, 91 μ g, 92 μ g, 93 μ g, 94 μ g, 95 μ g, 96 μ g, 97 μ g, 98 μ g, 99 μ g, 100 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 또는 170 또는 그 이상)의 농도로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. 예시적인 장기 투여 전략이 여기에서 설명된다.

[0072]

또 다른 측면에서, 공개내용은 보체-관련된 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 이 방법은 환자에게서 전신 보체 억제를 유지하는데 효과적인 양과 빈도로 항-C5 항체를 환자에게 장기적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 혈청 용혈 활성을 20% (가령, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 또는 5%)이하로 유지시키고, 그리고 20% 이하로 그리고 혈청 용혈 활성을 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 이를 필요로 하는 환자에게 장기적으로 투여될 수 있다. 가령, *Hill et al. (2005) Blood 106(7):2559*. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 혈청 유산염 탈수소효소 (LDH) 수준을 LDH의 정상 범위의 최소한 20% 이내 (가령, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 또는 심지어 5%); 또는 550 IU/L 이하 (가령, 550 IU/L 이하, 540 IU/L 이하, 530 IU/L 이하, 520 IU/L 이하, 510 IU/L 이하, 500 IU/L 이하, 490 IU/L 이하, 480 IU/L 이하, 470 IU/L 이하, 460 IU/L 이하, 450 IU/L 이하, 430 IU/L 이하, 420 IU/L 이하, 410 IU/L 이하, 400 IU/L 이하, 390 IU/L 이하, 380 IU/L 이하, 370 IU/L 이하, 360 IU/L 이하, 350 IU/L 이하, 340 IU/L 이하, 330 IU/L 이하, 320 IU/L 이하, 310 IU/L 이하, 300 IU/L 이하, 290 IU/L 이하, 280 IU/L 이하, 또는 270 IU/L 미만)로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여될 수 있다.

가령, *Hill et al. (2005) supra*. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 환자의 혈액내에서 모든 C5 분자당 최소한 0.7 (가령, 최소한 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 또는 4 이상)의 전체(이가) 항-C5 항체 분자의 농도를 유지시키는 양 및 빈도로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 혈액내에서 C5에 대한 전체(이가) 항-C5 항체의 비율을 최소한 1:1 (가령, 최소한 3:2, 2:1, 5:2, 또는 3:1)로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. 항-C5 항체가 단가인 경우, 항-C5 항체는 혈액내에서 모든 C5 분자당 최소한 2개의 단가 항-C5 항체의 농도를 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 단가 항-C5 항체는 C5에 대한 단가 항-C5 항체의 비율을 최소한 2:1 (가령, 최소한 3:1, 최소한 4:1, 최소한 5:1, 또는 6:1 이상)로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. 항-C5 항체는 가령, 에쿨리주마브일 수 있다. 환자는 장애가 발작성 야간 혈색소뇨증이 아니라는 전제하에, 보체-관련된 장애를 가지거나, 가진 것으로 의심되거나 또는 발생 위험에 처할 수 있다. 예를 들면, 보체-관련된 장애는 막증식성 사구체신염, Degas 질환, 비전형적 용혈 요독 증후군, 항체-중개된 거부, HELLP 증후군, 그리고 대변동성 항인지질 증후군으로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[0073] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 환자의 체중에 근거하여 환자에게 장기적으로 투여될 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 항-C5 항체 (가령, 에쿨리주마브)는 환자의 체중에 근거하여, 그리고 표 1에서 제시한 투약 일정에 따라 환자에게 장기적으로 투여될 수 있다.

표 1

Table 1. Exemplary Chronic Dosing Schedules for a Whole Anti-C5 Antibody (e.g., eculizumab) by Patient Weight

<u>Patient Weight</u>	<u>Induction/Loading Dosing</u>	<u>Maintenance Dosing</u>	
		<u>(A)</u>	<u>(B)</u>
Adults of any weight or any patient with a body weight that is greater than or equal to 40 kg	At least 800 (e.g., at least 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1100, or 1200 or more) mg once a week for four weeks	At least 800 (e.g., at least 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, or 1400 or more) mg on week five	Following the (A) dose, at least 800 (e.g., at least 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, or 1400 or more) mg once every two weeks thereafter*
Body weight that is less than 40 kg, but greater than or equal to 30 kg	At least 500 (e.g., at least 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once a week for two weeks	At least 800 (e.g., at least 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, or 1400 or more) mg on week three	Following the (A) dose, at least 800 (e.g., at least 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, or 1400 or more) mg once every two weeks thereafter*
Body weight that is less than 30 kg, but greater than or equal to 20 kg	At least 500 (e.g., at least 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once a week for two weeks	At least 500 (e.g., at least 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800,	Following the (A) dose, at least 500 (e.g., at least 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once every two

[0074]

		Maintenance Dosing	
<u>Patient Weight</u>	<u>Induction/Loading Dosing</u>	<u>(A)</u>	<u>(B)</u>
		or 850 or more) mg on week three	weeks thereafter*
Body weight that is less than 20 kg, but greater than or equal to 10 kg	At least 500 (e.g., at least 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once a week for one week	At least 200 (e.g., at least 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg on week two	Following the (A) dose, at least 200 (e.g., at least 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg once every two weeks thereafter*
Body weight that is less than 10 kg, but greater than or equal to 5 kg	At least 200 (e.g., at least 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg once a week for one week	At least 200 (e.g., at least 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg on week two	Following the (A) dose, at least 200 (e.g., at least 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg once every three weeks thereafter*

[0075]

[0076]

*본 공개내용에 따르면, (B) 유지 투약 일정은 치료 섭생 기간 동안, 가령, 최소한 1개월(가령, 최소한 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 22개월, 24개월, 36개월, 또는 48개월 이상 ; 최소한 1년(가령, 최소한 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 12년, 13년, 14년, 또는 15년 이상); 또는 환자의 남은 일생동안 유지될 수 있다.

[0077]

바람직한 구체예에서, 항-C5 항체 (가령, 에쿨리주마브)는 환자의 체중에 근거하여, 그리고 표 2에서 제시한 투약 일정에 따라 환자에게 장기적으로 투여될 수 있다.

표 2

Table 2. Exemplary Chronic Dosing Schedules for a Whole Anti-C5 Antibody (e.g., eculizumab) by Patient Weight

<u>Patient Weight</u>	<u>Induction/Loading Dosing</u>	<u>Maintenance Dosing</u>	
		<u>(A)</u>	<u>(B)</u>
Adults of any weight or any patient with a body weight that is greater than or equal to 40 kg	At least 900 (e.g., at least 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1100, or 1200 or more) mg once a week for four weeks	At least 1200 (e.g., at least 1225, 1250, 1300, 1350, or 1400 or more) mg on week five	Following the (A) dose, at least 1200 (e.g., at least 1225, 1250, 1300, 1350, or 1400 or more) mg once every two weeks thereafter*
Body weight that is less than 40 kg, but greater than or equal to 30 kg	At least 600 (e.g., at least 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once a week for two weeks	At least 900 (e.g., at least 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1050, 1100, 1150, or 1200 or more) mg on week three	Following the (A) dose, at least 900 (e.g., at least 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1050, 1100, 1150, or 1200 or more) mg once every two weeks thereafter*
Body weight that is less than 30 kg, but greater than or equal to 20 kg	At least 600 (e.g., at least 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once a week for two weeks	At least 600 (e.g., at least 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg on week three	Following the (A) dose, at least 600 (e.g., at least 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once every two weeks thereafter*
Body weight that is less than 20 kg, but greater than or equal to 10 kg	At least 600 (e.g., at least 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, or 850 or more) mg once a week for one week	At least 300 (e.g., at least 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480,	Following the (A) dose, at least 300 (e.g., at least 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or

[0078]

		Maintenance Dosing	
Patient Weight	Induction/Loading Dosing	(A)	(B)
		490, 500, or 550 or more) mg on week two	550 or more) mg once every two weeks thereafter*
Body weight that is less than 10 kg, but greater than or equal to 5 kg	At least 300 (e.g., at least 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg once a week for one week	At least 300 (e.g., at least 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg on week two	Following the (A) dose, at least 300 (e.g., at least 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, or 550 or more) mg once every three weeks thereafter*

[0079]

[0080]

*본 공개내용에 따르면, (B) 유지 투약 일정은 치료 섭생 기간 동안, 가령, 최소한 1개월(가령, 최소한 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 22개월, 24개월, 36개월, 또는 48개월 이상 ; 최소한 1년(가령, 최소한 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 12년, 13년, 14년, 또는 15년 이상); 또는 환자의 남은 일생동안 유지될 수 있다.

[0081]

표 1 또는 표 2에 예시적인 투약 일정은 투약 섭생 기간 동안 환자에게서 전신 보체 활성을 완전하게 또는 실질적으로 억제하도록 유지시키는 방식으로 필요에 따라 의료진에 의해 조정(빈도, 기간 및/또는 투여되는 항체의 전체량)될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0082]

또 다른 측면에서, 본 공개내용은 보체-관련된 장애를 치료하는 방법을 특징으로 하는데, 이 방법은 환자의 혈액 ml당 항-C5 항체의 농도를 최소한 40µg (가령, 최소한 41µg, 42µg, 43µg, 44µg, 45µg, 46µg, 47µg, 48µg, 49µg, 50µg, 51µg, 52µg, 53µg, 54µg, 55µg, 56µg, 57µg, 58µg, 59µg, 60µg, 61µg, 62µg, 63µg, 64µg, 65µg, 66µg, 67µg, 68µg, 69µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 110µg, 또는 120µg 이상)의 농도로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 장기적으로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 장애가 발작성 야간 혈색소뇨증이 아니라는 전제하에 보체-관련된 장애를 가지거나, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처해있다.

[0083]

일부 구체예에서, 항-C5 항체는 매 2주에 최소한 한 번씩 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 1주일에 한 번씩 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 환자에게 투여 일정에 따라 최소한 9주 동안(가령, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 또는 52주; 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12 개월; 또는 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 3년, 3.5년, 4년, 4.5년, 5년, 5.5년, 6년, 6.5년, 7년, 7.5년, 8년, 8.5년, 9년, 9.5년, 10년, 10.5년, 또는 12년 또는 환자의 남은 일생 동안) 투여되는데: 4주 연속 주당 1회로 최소한 800mg (가령, 최소한 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200 mg 이상) mg의 항-C5 항체 ; 5주째 1회 최소한 800mg(가령, 최소한 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상) mg의 항-C5 항체; 그리고 나머지 투약 일정동안 2주에 한번씩 최소한 800mg (가령, 최소한 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)이 투여된다. 바람직한 구체예에서, 최소한 900 mg의 항-C5 항체가 4주 동안 주당 1회 환자에게 투여되고; 최소한 1200 mg이 5주째 환자에게 투여되며; 그리고 장기 투여 일정의 나머지 기간 동안 최소한

1200 mg의 항-C5 항체가 2주에 한번씩 환자에게 투여된다.

[0084]

또 다른 측면에서, 공개내용은 조직 또는 기관 이식 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 기관 또는 조직을 이식하는 방법을 포함하는데, 여기서 이식 전 그리고 이식 후 장기적으로 인간 보체의 억제제는 환자에서 전신 보체 활성을 실질적으로 억제하는데 효과적인 양 및 빈도로 환자에게 투여된다. 보체 억제제는 가령, 항-C5 항체 (가령, 에콜리주마브)와 같은 억제제일 수 있다. 여기에서 설명된 것과 같이, C5 억제제 (가령, 항-C5 항체)는 환자 혈액내 모든 C5 분자당 최소한 0.7의 이가 C5 억제제 분자(또는 최소한 1.5 단가 C5 억제제 분자)의 농도를 유지시키는 양과 빈도로 투여된다. 일부 구체예에서, C5 억제제 (가령, 항-C5 항체)는 환자의 혈액내에서 최소한 40 μ g (가령, 41 μ g, 42 μ g, 43 μ g, 44 μ g, 45 μ g, 46 μ g, 47 μ g, 48 μ g, 49 μ g, 50 μ g, 51 μ g, 52 μ g, 53 μ g, 54 μ g, 55 μ g, 56 μ g, 57 μ g, 58 μ g, 59 μ g, 60 μ g, 61 μ g, 62 μ g, 63 μ g, 64 μ g, 65 μ g, 66 μ g, 67 μ g, 68 μ g, 69 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 110 μ g, 또는 120 μ g 이상)의 농도로 유지시키기 위한 양과 빈도로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 최소한 800mg (가령, 최소한 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체 (가령, 에콜리주마브)는 환자의 기관 또는 조직 이식 전 24시간 이내(가령, 23시간 이내, 22시간 이내, 21시간 이내, 20시간 이내, 19시간 이내, 18시간 이내, 17시간 이내, 16시간 이내, 15시간 이내, 14시간 이내, 13시간 이내, 12시간 이내, 11시간 이내, 10시간 이내, 9시간 이내, 8시간 이내, 7시간 이내, 6시간 이내, 5시간 이내, 4시간 이내, 3시간 이내, 또는 2시간 이내)에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이 방법은 또한 이식 전, 기관 또는 조직에 이식할 때 조직 또는 기관내에서의 보체 활성화를 억제하는 조건하에, 그리고 시간 동안 C5 억제제 (가령, 에콜리주마브와 같은 항-C5 항체)를 접촉(가령, 적심)시키는 것을 포함한다. 기관은 가령, 피부, 신장, 심장, 폐, 사지 (가령, 손가락 또는 발가락), 눈, 줄기 세포군, 골수, 맥관 조직, 근육, 신경 조직, 또는 간일 수 있다. 환자는 aHUS를 가지거나, aHUS의 발생 위험에 처해있거나, aHUS를 가지는 것으로 의심될 수 있다. 일부 구체예에서, 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 이식 후 24 시간 이내 (가령, 23시간 이내, 22시간 이내, 21시간 이내, 20시간 이내, 19시간 이내, 18시간 이내, 17시간 이내, 16시간 이내, 15시간 이내, 14시간 이내, 13시간 이내, 12시간 이내, 11시간 이내, 10시간 이내, 9시간 이내, 8시간 이내, 7시간 이내, 6시간 이내, 5시간 이내, 4시간 이내, 3시간 이내, 또는 2시간 이내)에 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 이식 후 환자에게 장기적으로 투여된다. 예를 들면, 항-C5 항체는 다음의 투여 일정에 따라 최소한 9주 (가령, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 또는 52주; 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12 개월; 또는 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 3년, 3.5년, 4년, 4.5년, 5년, 5.5년, 6년, 6.5년, 7년, 7.5년, 8년, 8.5년, 9년, 9.5년, 10년, 10.5년, 또는 12년 또는 환자의 나머지 일생동안) 동안 장기적으로 환자에게 투여될 수 있다: 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 기관 또는 조직 이식 후 24시간 이내; 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 이식 후 첫 투약 이후 4주간 매주 한번씩; 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 5주제 한 번; 그리고 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 투약 일정 나머지 기간 동안 2주마다 한 번씩. 바람직한 구체예에서, 항-C5 항체는 다음의 투약 일정에 따라 이식 수술을 받는 환자에게 투여된다: 최소한 1200 mg의 항-C5 항체는 이식 수술 전 24시간 이내에 환자에게 투여되고 ; 이식 후 24시간 이내에 최소한 900 mg의 항-C5 항체가 환자에게 투여되고; 최소한 1200 mg의 항-C5 항체는 항-C5 항체의 수술 후 첫 투약 후 4주간 매주 한 번씩 환자에게 투여되며; 1200 mg은 항-C5 항체의 수술 후 첫 투여 후 5주제에 환자에게 투

여되며; 그리고 장기 치료 섭생의 나머지 기간동안 2주에 한번씩 최소한 1200 mg의 항-C5 항체가 환자에게 투여된다.

[0085] 일부 구체예에서, 이 방법은 환자에게 라파마이신, 사이클로스포린 A, 항-IL-2 물질, OKT3, 그리고 타크로리무스를 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 면역억제제를 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 면역억제제는 이식전, 이식후, 또는 이식 동안에 투여될 수 있다. 하나 이상의 면역억제제는 C5 억제제의 투여전, C5 억제제의 투여와 동시에, C5 억제제의 투여 후에 투여될 수 있다.

[0086] 공개내용은 또한 환자에게 기관 또는 조직이 이식될 때 기관 또는 조직에 보체-중개된 손상을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 환자에게 조직 또는 기관의 이식 전에, 환자에게 기관 또는 조직이 이식될 때 기관 또는 조직에 보체-중개된 손상을 감소시키는 조건 및 시간 동안 C5의 억제제를 포함하는 약제 용액과 접촉시키는 것을 포함한다. C5 억제제는 또한 기관 또는 조직 이식전, 이식 동안 및/또는 이식 후 환자에게 투여될 수 있다. 용액은 라파마이신, 사이클로스포린 A, 항-IL-2 물질, OKT3, 그리고 타크로리무스를 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 면역억제제를 포함할 수 있다.

[0087] 발명자들은 또한 CAPS 및 APS와 같은 심각한 보체-관련 장애를 가지고, 완화 단계로 진입된 환자에서 재발에 대해 환자를 미리 치료하는 환자에서의 낮은 보체 활성 수준을 유지한다는 것을 발견하였다. 상기에서 명시된 바와 같이, 이와 같은 심각한 장애를 가지는 환자에서 증상의 재발은 신장과 같은 주요 기관에 즉각적이며, 일부 경우에는 비가역적 손상을 줄 수 있다. 따라서, 공개내용은 임의의 한 가지 특정 이론 또는 작용 기전에 의해 제한되지는 않지만, 발명자들은 이와 같은 갑작스런 재발을 방지하기 위하여, 보체-관련된 장애 (가령, aHUS 및 CAPS)를 가진 환자들은 장애의 하나 이상의 증상이 개선되었거나, 심지어 환자가 임상적으로 완화 단계로 진입한 후에도 C5 억제제로 장기적으로 치료받아야 한다고 주장한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 공개내용은 장애가 발작성 야간 혈색소뇨증이 아니라는 조건하에 보체-관련된 장애를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 보체-관련된 장애를 겪는 환자에게 보체-관련된 장애를 치료하기 위한 유효량의 C5 억제제(가령, 에쿨리주마브와 같은 항-C5 항체)의 투여를 포함한다. C5 억제제는 장애의 하나 이상의 증상(가령, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상)이 개선된 후에도 투여된다. 일부 구체예에서, C5 억제제는 하나 이상의 증상이 완전하게 개선된 후에도 투여된다. 일부 구체예에서, C5-억제제는 환자가 임상적으로 완화된 후에도 환자에게 투여된다. C5 억제제는 환자의 하나 이상의 증상이 개선된 후, 또는 환자가 임상적으로 완화에 진입한 후에도 가령, 최소한 8주 (가령, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 또는 52 주; 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12 개월; 또는 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 3년, 3.5년, 4년, 4.5년, 5년, 5.5년, 6년, 6.5년, 7년, 7.5년, 8년, 8.5년, 9년, 9.5년, 10년, 10.5년, 또는 12년 또는 환자의 나머지 일생 동안) 동안 환자에게 투여될 수 있다. 보체-관련된 장애는 여기에서 설명된 임의의 것 가령, 막증식성 사구체신염, Degos 질환, 비전형적 용혈 요독 증후군, 항체-중개된 거부, HELLP 증후군, 및 대변동성 항인지질 증후군이 될 수 있다.

[0088] 공개내용은 임의의 한 가지 특정 이론 또는 작용 기전에 의해 제한되지는 않지만, 가령, aHUS 환자에서 에쿨리주마브의 효과 관찰에 근거하여, 발명자들은 보체 성분 C5a의 생물학적 활성이 실질적으로 aHUS와 관련된 혈관 수축 및 고혈압에 기여할 수 있다고 결론내렸다. 따라서, C5a 억제제를 이용한 C5a의 억제는 aHUS를 치료하거나 및/또는 aHUS와 관련된 혈관수축 및 고혈압을 개선시키는데 유용하다. 이 방법은 환자에서 aHUS를 치료하기 위한 유효량의 보체성분 C5a의 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, aHUS와 관련된 혈관수축 및 고혈압은 C5a 억제제 투여이후 2개월 이내 (가령, 7주, 6주, 5주, 4주, 3주, 또는 2주 이내; 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 이내; 또는 12시간, 11시간, 10시간, 9시간, 8시간, 7시간, 6시간 또는 5시간 이내) 완화될 수 있다. 일부 구체예에서, C5a 억제제는 서열 번호:12-25중 임의의 하나에 나타난 최소한 4개(가령, 최소한 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 또는 17개 이상)의 연속 아미노산을 포함하는 또는 이로 구성된 아미노산 서열을 가지는 인간 C5a 단백질 또는 이의 단편에 결합하는 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)다. 일부 구체예에서, 억제제는 서열 번호:12에 나타난 아미노산 서열을 가지는 인간 C5a 단백질에 결합하는 항체다. C5a 억제제는 C5가 단편 C5a 및 C5b으로 절단되는 것을 막지 못한다. C5a 억제제는 또한 C5b 또는 막 공격 복합체의 형성을 막지 못한다. 여기에서 설명된 것과 같이, 일부 구체예에서, C5a 억제제 (가령, 항-C5a 항체)는 C5a와 C5a 수용체 (가령, C5aR 또는 C5L2) 사이에 상호작용을 억제할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 단클론 항체, 단일-쇄 항체, 인간화 항체, 완전한 인간 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 디아바디,

키메라화된 또는 키메라 항체, 탈면역화된 인간 항체, 완전한 인간 항체, 단일 쇠 항체, Fv 단편, Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편, 또는 F(ab')₂ 단편일 수 있다.

[0089] 보체-관련된 장애가 aHUS인 여기에서 설명된 임의의 방법의 한 구체예에서, aHUS는 유전적, 후천적 또는 특발성 형태일 수 있다. 일부 구체예에서, aHUS는 보체 인자 H (CFH)-관련된 aHUS (가령, 인자 H내 돌연변이와 관련된 aHUS 또는 인자 H에 결합하여 이를 비활성화시키는 자가항체와 관련된 aHUS), 막 공인자 단백질 (MCP)-관련된 aHUS, 보체 인자 I (CFI)-관련된 aHUS, C4b-결합 단백질 (C4BP)-관련된 aHUS, 보체 인자 B-(CFB)-관련된 aHUS, vWF 장애, 또는 증가된 C3 소비로 인하여 C3 수준이 낮아지게 되는 보체 활성화의 대체 경로에서 임의의 다른 돌연변이와 관련된 aHUS일 수 있다.

[0090] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 aHUS를 가진, aHUS를 가진 것으로 의심되는 또는 aHUS 발생 위험에 처한 환자를 확인하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 투여 후, aHUS의 하나 이상의 증상에서 개선이 있는 지에 대해 환자를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, C5a 억제제는 혈장 요법 (가령, 혈장 교체 또는 혈장 주입) 전, 이러한 시술 동안 또는 이러한 시술 이후에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 환자에게 C5a 억제제의 투여로 환자에게서 혈장 요법의 필요성을 경감시킬 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, C5a 억제제를 환자에게 투여하면(가령, 장기 투여), 환자에서의 혈장 요법의 필요성을 최소한 2 개월 (가령, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 또는 12 개월 또는 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 6년 이상) 동안 경감 또는 실질적으로 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 임의의 방법은 전형적 HUS 또는 aHUS를 치료하는데 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제는 항-고혈압제, 항-혈소판제, 프로스타사이클린, 섬유소용해제, 그리고 항산화제로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0091] 일부 구체예에서, 인간은 유아다. 유아는 가령, 0.5세(가령, 1세, 1.5세, 2세, 2.5세, 3세, 3.5세, 4세, 4.5세, 5세, 5.5세, 6세, 6.5세, 7세, 7.5세, 8세, 8.5세, 9세, 또는 9.5세)다. 유아는 10세 미만 (가령, 9.5세 미만, 9세 미만, 8.5세 미만, 8세 미만, 7.5세 미만, 7세 미만, 6.5세 미만, 6세 미만, 5.5세 미만, 5세 미만, 4.5세 미만, 4세 미만, 3.5세 미만, 3세 미만, 2.5세 미만, 2세 미만, 1.5세 미만, 1세 미만, 또는 1세 미만)이다.

[0092] 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 보체-관련된 장애는 발작성 야간 혈색소뇨증은 아니다.

[0093] “폴리펩티드,” “펩티드” 및 “단백질”은 상호 호환되며, 그리고 길이 또는 전사후 변형과는 무관하게 임의의 아미노산의 펩티드-쇄를 말한다. 여기에서 설명된 보체 성분 C5 단백질은 야생형 단백질을 포함하거나 야생형 단백질이거나, 또는 50개를 넘지 않는 (가령, 많아야 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 12개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 또는 50개) 연속 아미노산 치환을 가지는 변이체일 수 있다. 보존적 치환은 전형적으로 다음의 군내에서의 치환을 포함한다: 글리신 및 알라닌; 발린, 이소류이신, 및 류이신; 아스파르트산 및 글루탐산; 아스파라긴, 글루타민, 세린 및 트레오닌; 리신, 히스티딘 및 아르기닌; 그리고 페닐알라닌 및 티로신. 여기에서 설명된 인간 보체 성분 C5 단백질은 또한 단백질의 “항원 펩티드 단편”을 포함하는데, 이 단편은 전장 및/또는 미숙(pre-pro) C5 단백질보다는 더 짧지만, 포유류에서 항원 반응을 유도하는 전장 단백질의 능력의 최소한 10% (가령, 최소한 10%, 최소한 15%, 최소한 20%, 최소한 25%, 최소한 30%, 최소한 35%, 최소한 40%, 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 70%, 최소한 80%, 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 98%, 최소한 99%, 최소한 99.5%, 또는 100% 이상)를 보유한다(“항체를 생산하는 방법” 부분 참고). C5 단백질의 항원 펩티드 단편은 단백질의 말단 및 내부 결손 변이체를 포함한다. 결손 변이체들은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개 아미노산 단편들 (2개 이상의 아미노산의) 또는 비-연속 단일 아미노산이 부족하다. 항원성 펩티드 단편은 길이가 최소한 6개 (가령, 최소한 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 200개, 250개, 300개, 350개, 400개, 450개, 500개, 또는 600개 이상)의 아미노산 잔기다(가령, 서열 번호:1-11중 임의의 하나에서 최소한 6개 아미노산 잔기). 일부 구체예에서, 인간 C5 단백질의 항원 펩티드 단편은 길이가 500개 미만(가령, 450개 미만, 400개 미만, 350개 미만, 325개 미만, 300개 미만, 275개 미만, 250개 미만, 225개 미만, 200개 미만, 190개 미만, 180개 미만, 170개 미만, 160개 미만, 150개 미만,

140개 미만, 130개 미만, 120개 미만, 110개 미만, 100개 미만, 95개 미만, 90개 미만, 85개 미만, 80개 미만, 75개 미만, 70개 미만, 65개 미만, 60개 미만, 55개 미만, 50개 미만, 49개 미만, 48개 미만, 47개 미만, 46개 미만, 45개 미만, 44개 미만, 43개 미만, 42개 미만, 41개 미만, 40개 미만, 39개 미만, 38개 미만, 37개 미만, 36개 미만, 35개 미만, 34개 미만, 33개 미만, 32개 미만, 31개 미만, 30개 미만, 29개 미만, 28개 미만, 27개 미만, 26개 미만, 25개 미만, 24개 미만, 23개 미만, 22개 미만, 21개 미만, 20개 미만, 19개 미만, 18개 미만, 17개 미만, 16개 미만, 15개 미만, 14개 미만, 13개 미만, 12개 미만, 11개 미만, 10개 미만, 9개 미만, 8개 미만, 7개 미만, 또는 6개 미만)(가령, 서열 번호:1-11중 임의의 하나에서 최소한 500개 미만의 연속 아미노산 잔기)일 수 있다. 일부 구체예에서, 전장의 미숙 인간 C5 단백질 (prepro-C5 단백질)의 항원성 펩티드 단편은 길이가 최소한 6개 이상 500개 미만이다.

[0094] 일부 구체예에서, 인간 보체 성분 C5 단백질은 서열 번호:1 (아래 참고)에 나타난 아미노산 서열을 가지는 인간 C5 단백질에 70% 이상(가령, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0095] 아미노산 서열의 동일성(%)은 기준 서열과 후보 서열을 나란히 배열한 후, 최대 비율의 서열 동일성을 얻기 위해 필요에 따라 갭을 도입시킨 후, 후보 서열의 아미노산이 기준 서열의 아미노산에 대해 동일한 비율로 나타낸다. 서열 동일성 비율을 결정하기 위한 목적으로 서열의 배열은 당업계의 기술 범위내의 다양한 방법으로 이루어 질 수 있는데, 예를 들면, 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어 가령, BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 이용한다. 비교될 서열의 전장에 걸쳐 최대 배열을 얻기 위하여 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 배열을 측정하는 적절한 매개변수들은 공지된 방법들에 의해 결정될 수 있다.

[0096] 예시적인 인간 C5 단백질 뿐만 아니라 이의 항원성 펩티드 단편에 대한 아미노산 서열은 당업계에 공지되어 있고, 하기에서 나타낸다.

[0097] 본 명세서를 통하여 이용된 것과 같이, “항체”는 당업계에 공지된 그리고 여기에서 설명된 다양한 방법들중 임의의 방법에 의해 만들어진 전체 또는 고유 항체 (가령, IgM, IgG, IgA, IgD, 또는 IgE) 분자를 말한다. “항체”는 다클론 항체, 단클론 항체, 키메라화된 또는 키메라 항체, 인간화 항체, 탈면역화된 인간 항체, 그리고 완전한 인간 항체를 포함한다. 항체는 다양한 종들내에서 만들어지거나 또는 이들로부터 유도될 수 있는데, 가령, 인간, 인간이 아닌 영장류(가령, 원숭이, 비비, 또는 침팬지), 말, 소, 돼지, 양, 염소, 개, 토기, 기니아 피그, 게르빌루스 쥐, 햄스터, 쥐 및 마우스와 같은 포유류일 수 있다. 항체는 정제된 또는 재조합 항체일 수 있다.

[0098] 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 “항체 단편”, “항원-결합 단편” 또는 유사한 용어들은 항원 (가령, 보체 성분 C5 단백질)에 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 지칭하는 것으로서, 가령, 단일 쇠 항체, 단일 쇠 Fv 단편 (scFv), Fd 단편, Fab 단편, Fab’ 단편, 또는 F(ab’)₂ 단편이다. scFv 단편은 scFv가 유도된 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 구역 모두를 포함하는 단일 폴리펩티드 쇠다. 추가적으로, 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 디아바디(Poljak (1994) 구조 2(12):1121-1123; Hudson et al. (1999) J. Immunol. 방법들 23(1-2):177-189, 각 문헌의 내용은 전문이 참고문헌에 통합된다) 및 인트라바디(intrabodies) (Huston et al. (2001) Hum. 항체들 10(3-4):127-142; Wheeler et al. (2003) Mol Ther 8(3):355-366; Stocks (2004) Drug Discov. Today 9(22): 960-966, 각 문헌의 내용은 전문이 참고문헌에 통합된다)는 여기에서 설명된 조성물에 통합되고, 여기에서 설명된 방법에 이용될 수 있다.

[0099] 다른 정의가 없는 한, 여기에서 사용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 본 명세서가 속하는 통상의 기술자들이 흔히 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 충돌이 되는 경우, 정의를 포함하는 본 서류가 조정할 것이다. 하기에서는 바람직한 방법 및 재료들이 설명되지만, 여기에서 설명된 것과 유사한 또는 등가의 방법 및 재료들이 현재 개시된 방법 및 조성물을 테스트 또는 실시하는데 이용될 수 있다. 여기에서 언급된 모든 공개문헌, 특허 출원, 특허 및 기타 자료들은 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0100] 본 명세서의 기타 특징 및 장점들, 가령, 보체-관련된 장애를 치료 또는 방지하는 방법들은 다음의 상세한 설명, 실시예들 그리고 청구범위로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0101] 본 명세서는 인간 보체 성분 C5의 억제제 (가령, 인간 보체 성분 C5 단백질 또는 C5a 및 C5b와 같은 생물학적

활성 단편에 결합하는 항체)를 포함하는 조성물 및 인간의 보체-중개된 장애를 치료 또는 방지하기 위한 조성물을 이용하는 방법을 제시한다. 어떠한 방식으로든 한정시키려는 의도 없이, 예시적인 조성물(가령, 약제 조성물 및 제제) 그리고 이들 조성물을 이용하는 방법들은 하기에서 상세하게 설명된다.

[0102] **조성물**

[0103] 여기에서 설명된 조성물들은 인간 보체의 억제제를 포함한다. 인간 보체 성분들에 결합하는 또는 이의 생성 및/또는 활성을 차단하는 임의의 화합물을 본 명세서에 따라 이용할 수 있을 것이다. 예를 들면, 보체의 억제제는 가령, 소분자, 핵산 또는 핵산 유사체, 펩티드모방체, 또는 핵산 또는 단백질이 아닌 거대분자(macromolecule)일 수 있다. 이들 물질들은 작은 유기 분자, RNA 아파타머, L-RNA 아파타머, 스피에겔머(스피에겔머), 안티센스 화합물, 이중 가닥 RNA, 작은 간섭 RNA, 잠긴(locked) 핵산 억제제, 그리고 펩티드 핵산 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 보체 억제제는 단백질 또는 단백질 단편일 수도 있다.

[0104] 일부 구체예에서, 조성물들은 인간 보체 성분에 특이적 항체를 포함한다. 일부 화합물들은 보체 성분들 C1, C2, C3, C4, C5 (또는 이의 단편; 하기 참고), C6, C7, C8, C9, 인자 D, 인자 B, 인자 P, MBL, MASP-1, 및 MASP-2에 대항하는 항체를 포함하여, C5a와 관련된 아나필라독성 생성을 방지하거나 및/또는 C5b와 관련된 막 공격 복합체의 어셈블리를 방지한다.

[0105] 조성물들은 또한 CR1, LEX-CR1, MCP, DAF, CD59, 인자 H, 코브라 독액 인자, FUT-175, 컴플레스타틴, 및 K76 COOH와 같은 자연 발생성 또는 가용성 형태의 보체 억제성 화합물을 포함한다. 임의의 인간 보체 성분들에게 결합하는 또는 이들의 생성 및/또는 활성을 차단하는데 이용될 수 있는 기타 화합물들은 단백질, 단백질 단편, 펩티드, 소분자, ARC187 (Archemix Corporation, Cambridge, MA에서 시판하는)를 포함한 RNA 아파타머, L-RNA 아파타머, 스피에겔머, 안티센스 화합물, 세린 프로테아제 억제제, RNA 간섭 (RNAi)에 이용될 수 있는 분자들, 가령, 작은 간섭 RNA (siRNA)를 포함하는 이중 가닥 RNA, 잠긴(locked) 핵산 (LNA) 억제제, 펩티드 핵산 (PNA) 억제제 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0106] 일부 구체예에서, 보체 억제제는 보체의 활성화를 억제한다. 예를 들면, 보체 억제제는 C1(가령, C1q, C1r, 또는 C1s)에 결합하여, 이들의 보체 활성화를 억제하거나 또는 보체 억제제는 C2, C3, 또는 C4에 결합하여 억제(가령, 이들의 절단을 억제)할 수 있다. 일부 구체예에서, 억제제는 보체의 대체 및/또는 고전 경로의 C3 전환 효소 및/또는 C5 전환효소의 형성 또는 어셈블리를 억제한다. 일부 구체예에서, 보체 억제제는 말단 보체 형성, 가령, C5b-9 막 공격 복합체의 형성을 억제한다. 예를 들면, 항체 보체 억제제는 항-C5 항체를 포함할 수 있다. 이러한 항-C5 항체들은 C5 및/또는 C5b와 직접적으로 작용하여, C5b의 형성 및/또는 생리학적 기능을 억제한다.

[0107] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 조성물들은 인간 보체 성분 C5의 억제제(가령, 인간 보체 성분 C5 단백질 또는 C5a 또는 C5b와 같은 생물학적 활성 단편에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편). 여기에서 사용된 것과 같이, “보체 성분 C5의 억제제”는 (i) 세포에 의해 보체 성분 C5 단백질의 발현 또는 적절한 세포내 왕래(trafficking) 또는 분비를 억제하는; (ii) C5 절단 단편 C5a 또는 C5b의 활성(가령, C5a가 이의 고유 세포 수용체들에 결합 또는 C5b가 C6 및/또는 말단 보체 복합체의 기타 성분들에 결합; 상기 참고)을 억제하는; (iii) 인간 C5 단백질의 절단에 의한 C5a 및 C5b의 형성; 또는 (iv) 세포에 의해 보체 성분 C5 단백질의 적절한 세포내 왕래(trafficking)를 억제하는 임의의 물질이다. 보체 성분 C5 단백질 발현의 억제는 인간 C5 단백질을 인코딩하는 유전자 전사의 억제; 인간 C5 단백질을 인코딩하는 mRNA 분해의 증가; 인간 C5 단백질을 인코딩하는 mRNA의 해독 억제; 인간 C5 단백질의 분해 증가; pre-pro 인간 C5 단백질의 적절한 프로세싱을 억제; 또는 세포에 의한 인간 C5 단백질의 적절한 왕래 또는 분비의 억제를 포함한다. 후보 물질이 인간 보체 성분 C5의 억제제인지를 결정하는 방법들은 당업계에 공지된 것이며, 그러도 여기에서 설명된다.

[0108] 인간 보체 성분 C5의 억제제는 가령, 소분자, 폴리펩티드, 폴리펩티드유사체, 핵산, 또는 핵산유사체일 수 있다.

[0109] 여기에서 설명된 “소분자”는 분자량이 약 6 kDa 미만, 가장 바람직하게는 약 2.5 kDa 미만인 임의의 물질을 말한다. 많은 제약회사들은 소분자, 흔히 고품광이, 세균성, 또는 조류 추출물 에라이를 포함하는 방대한 화학적 및/또는 생물학적 혼합물 라이브러리를 보유하고 있으며, 임의의 분석 방법으로 스크리닝될 수 있다. 본 출원은 다른 것들 중에서, 작은 화학적 라이브러리, 펩티드 라이브러리 또는 자연 산물 집합의 이용을 고려한다. Tan et al.은 소형화된 세포-계 분석에 양립가능한 이백만개의 합성 화합물의 라이브러리를 설명하였다(*J. Am. Chem. Soc.* (1998) 120:8565-8566). 이러한 라이브러리를 이용하여 인간 보체 성분 C5의 억제제를 스크리닝하

는 것은 본 발명의 범위에 속한다. Chembridge DIVERSet와 같은 시판되는 화합물 라이브러리들이 많다. 라이브러리는 또한 NCI 개발 치료 프로그램으로부터 Diversity set와 같은 학술적 연구자들이 이용가능하다. 합리적인 약물 기획이 이용될 수 있다. 예를 들면, 합리적인 약물 기획은 인간 보체 성분 C5 단백질상에 결정 또는 용액 구조 정보를 이용할 수 있다. 가령, Hagemann et al. (2008) *J Biol Chem* 283(12):7763-75 and Zuiderweg et al. (1989) *Biochemistry* 28(1):172-85에서 설명된 구조. 합리적인 약물 기획은 공지의 화합물들 가령, C5의 공지의 억제제(가령, 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)에 기초하여 이루어질 수 있다.

[0110] 펩티드모방체는 해당 폴리펩티드의 최소한 일부분이 변형되고, 펩티드모방체의 3차원 구조는 해당 폴리펩티드의 것과 실질적으로 동일하게 유지된 화합물이다. 펩티드모방체는 명세서의 해당 폴리펩티드의 유사체일 수 있으며, 해당 폴리펩티드 자체는 해당 폴리펩티드 서열내에 하나 이상의 치환 또는 기타 변형을 포함하는 폴리펩티드일 수도 있다. 대안으로, 해당 폴리펩티드 서열의 최소한 일부가 비-펩티드 구조로 대체되고, 해당 폴리펩티드의 3차원 구조는 실질적으로 유지될 수 있다. 환언하면, 해당 폴리펩티드 서열내의 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 잔기가 비-펩티드 구조로 대체될 수 있다. 추가적으로, 해당 폴리펩티드의 다른 펩티드 부분은 반드시 그럴 필요는 없지만, 비-펩티드 구조내에서 대체될 수 있다. 펩티드모방체(펩티드 및 비-펩티드 유사체 모두)는 개선된 성질(가령, 단백질 가수분해 감소, 증가된 체류 또는 증가된 생체이용성)을 가진다. 펩티드모방체는 일반적으로 개선된 경구 이용성을 가지며, 이 성질은 인간 또는 동물에서의 장애 치료에 펩티드모방체가 특히 적합하게 한다. 펩티드모방체는 유사한 2차원 화학 구조를 가지거나 가지지 않을 수도 있지만, 공통의 3차원 구조적 특징 및 기하학을 공유해야만 한다. 각 펩티드모방체는하나 이상의 독특한 추가적인 결합 요소들을 가질 수 있다.

[0111] 핵산 억제제는 인간 보체 성분 C5를 인코딩하는 내생성 유전자의 발현을 감소시키는데 이용될 수 있다. 핵산 길항제는 가령, siRNA, dsRNA, 리보자임, 삼중-나선 형성자, 아파타머, 또는 안티센스 핵산일 수 있다. siRNAs는 오버행을 선택적으로 포함하는 작은 이중 가닥 RNAs (dsRNAs)다. 예를 들면, siRNA의 듀플렉스 부분은 길이가 약 18개 내지 25개의 뉴클레오티드, 가령, 약 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 또는 24개의 뉴클레오티드다. siRNA 서열은 일부 구제예에서, 표적 mRNA에 정확하게 상보적이다. dsRNAs 및 siRNAs는 특히 포유류 세포(가령, 인간 세포)에서 유전자 발현을 침묵시키는데 이용될 수 있다. 가령, Clemens et al. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:6499- 6503; Billy et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:14428-14433; Elbashir et al. (2001) *Nature* 411 :494-8; Yang et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:9942-9947, and 미국 특허 출원 공개. 20030166282, 20030143204, 20040038278, 및 20030224432참고. 안티센스 물질은 예를 들면, 약 8개 내지 약 80개의 핵염기(가령, 약 8개 내지 약 80개의 뉴클레오티드), 가령, 약 8개 내지 약 50개의 핵염기, 또는 약 12개 내지 약 30개의 핵염기를 포함한다. 안티센스 화합물은 리보자임, 외부 가이드 서열 (EGS) 올리고뉴클레오티드 (올리고자임), 및 표적 핵산에 하이브리드되어, 표적 핵산의 발현을 조정하는 기타 짧은 촉매성 RNAs 또는 촉매성 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 안티센스 화합물은 표적 유전자내의 서열에 상보적인 최소한 8개의 연속 핵염기 스트레치를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 특이적으로 하이브리드되는 이의 표적 핵산 서열에 반드시 100% 상보적일 필요는 없다. 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드가 표적에 결합하여 표적 분자의 정상적인 기능을 간섭하여, 이의 용도를 상실하게 되면, 특이적으로 하이브리드되는 것이며, 특이적 결합이 바람직한 조건, 가령, 생체내 분석 또는 치료적 처치의 경우 생리학적 조건하에서, 또는 시험관 분석의 경우, 분석이 실행되는 조건하에서, 비-표적 서열에 올리고뉴클레오티드의 비-특이적 결합을 피할 수 있을 정도의 상보성이 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드와 mRNA (가령, 인간 C5 단백질을 인코딩하는 mRNA)와의 하이브리드화는 mRNA의 정상적인 하나 이상의 기능을 간섭할 수 있다. 간섭되는 mRNA의 기능은 예를 들면, RNA가 단백질 해독 부위로의 전좌(translocation), RNA로부터 단백질의 해독, RNA의 접목(splicing)에 의해 하나 이상의 mRNA 종이 생성, 그리고 RNA가 관여하는 촉매 활성화와 같은 모든 주요 기능을 포함한다. 특이적 단백질의 RNA에 결합은 RNA에 안티센스 올리고뉴클레오티드의 하이브리드화에 의해 간섭될 수 있다. 예시적인 안티센스 화합물은 표적 핵산, 가령, 인간 보체 성분 C5 단백질을 인코딩하는 mRNA에 특이적으로 하이브리드하는 DNA 또는 RNA 서열을 포함한다. 상보적 부분은 약 8개 내지 약 80개 사이의 핵염기가 될 수 있다. 화합물은 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함할 수 있다.

[0112] 변형된 핵염기는 가령, 5-치환된 피리미딘 예를 들면 5-요오드우라실, 5-요오드시토신, 그리고 C₅-프로피닐 피리미딘, 가령, C₅-프로피닐시토신 및 C₅-프로피닐우라실을 포함할 수 있다. 다른 적합한 변형된 핵염기는 가령, 7-치환된- 8-아자-7-데아자퓨린 및 7-치환된-7-데아자퓨린 예를 들면, 7-요오드-7-데아자퓨린, 7-시아노-7-데아자퓨린, 7-아미노카르보닐-7-데아자퓨린을 포함한다. 이들의 예는 6-아미노-7-요오드-7-데아자퓨린, 6-아미노-

7-시아노-7-테아자퓨린, 6-아미노-7-아미노카르보닐-7-테아자퓨린, 2-아미노-6-하이드록시-7-요오드-7-테아자퓨린, 2-아미노-6-하이드록시-7-시아노-7-테아자퓨린, 그리고 2-아미노-6-하이드록시-7-아미노카르보닐-7-테아자퓨린을 포함한다. 가령, 미국 특허 4,987,071; 5,116,742; 및 5,093,246; “*Antisense RNA and DNA*,” D.A. Melton, Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988); Haselhoff and Gerlach (1988) *Nature* 334:585-59; Helene, C. (1991) *Anticancer Drug D* 6:569-84; Helene (1992) *Ann. NY. Acad. Sci.* 660:27-36; and Maher (1992) *Bio분석* 14:807-15.

- [0113] 아파타머는 세포 표면 단백질을 포함하는 거의 모든 임의의 분자를 인지하고, 특이적으로 결합하는데 이용될 수 있는 짧은 올리고뉴클레오티드 서열이다. 지수 농축하여 리간드의 체계적 진화(SELEX) 프로세스는 강력하며, 이러한 프로세스는 아파타머를 바로 확인하는데 이용될 수 있다. 아파타머는 성장 인자 및 세포 표면 항원과 같은 치료 및 진단에 중요한 광범위한 단백질에 대해 만들 수 있다. 이들 올리고뉴클레오티드는 항체와 같이 유사한 친화력 및 특이성을 가지고 이들의 표적에 결합한다(가령, Ulrich (2006) *Handb Exp Pharmacol.* 173:305-326 참고).
- [0114] 일부 구체예에서, 인간 C5의 억제체는 인간 보체 성분 C5 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. (이후, 항체는 “항-C5 항체”로 명명될 수 있다)
- [0115] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간의 pro-C5 전구체 단백질내의 에피토프에 결합한다. 예를 들면, 항-C5 항체는 서열 번호:1에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 또는 이로 구성된 (NCBI Accession No. AAA51925 and Haviland et al., supra) 인간 보체 성분 C5 단백질내의 에피토프에 결합할 수 있다
- [0116] “에피토프”는 항체가 결합하는 단백질(가령, 인간 보체 성분 C5 단백질) 상의 부위를 말한다. “중첩(overlapping) 에피토프”는 최소한 1개(가령, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개)의 공통 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0117] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 리더 서열이 없는 인간의 pro-C5 전구체 단백질내의 에피토프에 결합한다. 예를 들면, 항-C5 항체는 서열 번호:2에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 또는 이로 구성된 인간 보체 성분 C5 단백질내의 에피토프에 결합할 수 있고, 서열 2는 아미노 말단 리더 서열이 없는 인간의 C5 단백질이다.
- [0118] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질의 알파 쇄내의 에피토프에 결합할 수 있다. 예를 들면, 항-C5 항체는 서열 번호:3에 나타난 아미노산 서열을 가진 단백질내의 에피토프 또는 이와 중첩되는 에피토프에 결합하며, 서열 3은 인간 보체 성분 C5 알파 쇄 단백질이다. C5의 알파 쇄에 결합하는 항체들은 예를 들면, Ames et al. (1994) *J Immunol* 152:4572-4581에서 설명하고 있다.
- [0119] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질의 베타 쇄내의 에피토프에 결합할 수 있다. 예를 들면, 항-C5 항체는 서열 번호:4에 나타난 아미노산 서열을 가진 단백질내의 에피토프 또는 이와 중첩되는 에피토프에 결합하며, 서열 3은 인간 보체 성분 C5 베타 쇄 단백질이다. C5의 베타 쇄에 결합하는 항체들은 가령, Moongkarndi et al. (1982) *Immunobiol.* 162:397; Moongkarndi et al. (1983) *Immunobiol.* 165:323; and Mollnes et al. (1988) *Scand. J. Immunol.* 28:307-312에서 설명하고 있다..
- [0120] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질의 항원성 펩티드 단편내의 에피토프에 결합하거나 또는 이와 중첩된 에피토프에 결합할 수 있다. 예를 들면, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질의 항원성 펩티드 단편내의 에피토프에 결합하거나 이와 중첩된 에피토프에 결합할 수 있고, 이때 단편은 다음의 아미노산 서열: VIDHQGTKSSKCVRQKVEGSS (서열 번호:5) 또는 KSSKC (서열 번호:6)을 포함하는 또는 서열 번호:5 또는 서열 번호:6으로 구성된다.
- [0121] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질의 단편내의 에피토프에 결합하거나, 또는 이와 중첩되는 에피토프에 결합하며, 이때 단편은 다음의 아미노산 서열중 임의의 것을 포함하거나, 이로 구성된다(서열 번호:1의 예시적인 항원 단편):
- [0122] NFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDPRGIYGTISRKKEFPYRIPDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAEELMSVVPVVFYVFHYLETGNHWNIFHSD (서열 번호:7);
- [0123] SESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSSHLVTFVTLPLEIGLHNINFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDPRGIYGTISRKKEFPYRIPDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAEELMSVVPVVFYVFHYLETGNHWNIFHSDPLIEKQKLLKLLKEGMLSIMSYRNADYSYS (서열 번호:8);

- [0124] SHKDMQLGRLHMKTLTPVSKPEIRSYFPES (서열 번호:9);
- [0125] SHKDMQLGRLHMKTLTPVSKPEIRSYFPESWLWEVHLVPRRQKQFALPDSLTTWEIQGIGISNTGICVADTVKAKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEIQLKGT VYNYRTSGMQFCVKMSAVEGICTSESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSSHLVTFVTLPLEIGLHNINFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDP RGIYGTISRREKFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAEELMSVVPVVFVHFVLETGNHWNIFHSDPLIEKQKLLKK LKEGMLSIMSRYRNADYSYS (서열 번호:10); 그리고
- [0126] DHQGTKSSKCVRQKVEG (서열 번호:11).
- [0127] 인간 보체 성분 C5의 추가 예시적인 항원 단편은 가령, 미국 특허 6,355,245에서 설명하고 있으며, 이 명세서는 참고문헌에 통합된다.
- [0128] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질 (가령, 서열 번호:1에 나타난 아미노산 서열을 가지는 인간 C5 단백질)에 특이적으로 결합한다. “특이적 결합” 또는 “특이적으로 결합하는”는 생리학적 조건에서 상대적으로 적합한 복합체(가령, 항체와 보체 성분 C5 단백질간의 복합체)를 형성하는 두 개의 분자를 말한다. 전형적으로, 결합은 결합 상수(K_a)가 $10^6 M^{-1}$ 이상일 때 특이적이라고 간주한다. 따라서, 항체는 최소한 $10^6 M^{-1}$ (또는 이상) (가령, 최소한 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} , 10^{13} , 10^{14} , 또는 10^{15} 이상)의 K_a 로 C5 단백질에 특이적으로 결합한다. 인간 보체 성분 C5 단백질에 특이적으로 결합하는 예시적 항체들은 가령, 미국 특허 6,355,245에서 설명하고 있으며, 이 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다.
- [0129] 항체가 단백질 항원에 결합하는지 및/또는 단백질 항원에 대한 항체의 친화력을 결정하는 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 단백질 항원에 항체의 결합은 웨스턴 블랏, 도트 블랏, 플라즈몬 표면 공명 방법(가령, *BIAcore system; Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.*), 또는 효소-연결된 면역흡착 분석(ELISA)을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 기술을 이용하여 탐지되거나 및/또는 정량화될 수 있다. 가령, *Harlow and Lane (1988) "Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Benny K. C. Lo (2004) "Antibody Engineering: Methods and Protocols," Humana Press (ISBN: 1588290921); Borrebaek (1992) "Antibodies Engineering, A Practical Guide," W.H. Freeman and Co., NY; Borrebaek (1995) "Antibody Engineering," 2nd Edition, Oxford University Press, NY, Oxford; John et al. (1993) J. Immunol. Meth. 160:191-198; Jonsson et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26; and Jonsson et al. (1991) Bio기술 11:620-627.* 미국 특허 6,355,245 참고.
- [0130] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질내의 에피토프에 결합하거나 또는 이와 중첩되는 에피토프에 결합하는 또 다른 항체의 결합을 교차 차단할 수 있다. 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 인간 보체 성분 C5 단백질의 펩티드 단편내의 에피토프에 결합하는 또는 이와 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체의 결합을 교차 차단할 수 있다. 펩티드 단편은 서열 번호:1-11중 임의의 하나에 나타난 아미노산 서열을 가지는 인간 보체 성분 C5 단백질의 단편일 수 있다. 예를 들면, 펩티드 단편은 다음의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 이것으로 구성될 수 있다: VIDHQGTKSSKCVRQKVEGSS (서열 번호:5).
- [0131] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 “교차차단하는 항체”는 항체가 없을 경우 에피토프에 항-C5 항체가 결합하는 양과 비교하였을 때, 보체 성분 C5 단백질상의 에피토프에 항-C5 항체가 결합하는 양을 낮추는 항체를 말한다. 제 1 항체가 에피토프에 제 2 항체의 결합을 교차-차단하는지를 결정하는 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 교차-차단 항체들은 테스트 항체 존재하에 그리고 테스트 항체 없을 때 5G1.1 항-C5 단클론 항체(하이브리도마 세포주 ATCC HB-11625에 의해 생산된; 미국 특허 6,355,245)의 결합을 비교하여 확인될 수 있다. 테스트 항체 없을 때 5G1.1 항체의 결합과 비교하여, 테스트 항체가 있을 때, 5G1.1 항체의 결합이 감소된 것은 이 항체가 교차-차단 항체인 것이다.
- [0132] 특정 항체 (가령, 항-C5 항체)가 결합하는 에피토프를 확인하는 방법들 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 항-C5 항체의 결합 에피토프는 보체 성분 C5 단백질의 몇 가지(가령, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개, 20개, 또는 30개 이상) 중첩 펩티드 단편(가령, 서열 번호:1-11중 임의의 것에 나타난 아미노산 서열을 가지는 단백질의 몇 가지 중첩 단편)의 결합을 측정함으로써 확인될 수 있다. 각각의 상이한 중첩 펩티드들은 고정 지지대, 가령, 다중 웰 분석 플레이트의 별도 웰 상의 고유한 영역에 결합한다. 그 다음, 항-C5 항체는 이의 에피토프에 항체가 결합되도록 허용하는 시간 및 조건하에서 분석 플레이트내 각 펩티드에 접촉함으로써 신호를 받는다. 각 웰을 세척하면 결합안된 항-C5 항체는 제거된다. 그 다음, 플레이트의 웰안에 항-C5 항체가 존재한다면, 이 항체에 결합하는 탐지가능하도록 라벨된 2차 항체가 각 웰에 접촉되며, 그리고 결합안된 2

차 항체들은 세척 단계에 의해 제거된다. 웰 안의 탐지가가능하도록 라벨된 2차 항체에 의해 생성되는 탐지가가능한 시그날의 존재 및 그 양은 항-C5 항체가 웰에 있는 특정 펩티드 단편에 결합한다는 것을 말한다. 가령, *Harlow and Lane (supra)*, *Benny K. C. Lo (supra)*, 및 미국 특허 출원 공개 20060153836 참고, 이들 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다. 항체가 결합하는 특정 에피토프는 BIAcore 크로마토그래피 기술 (가령, *Pharmacia BIA기술 Handbook, "Epitope Mapping," Section 6.3.2, (May 1994); and John et al. (1993) J. Immunol. 방법들 160:20191-8* 참고)을 이용하여 확인될 수도 있다.

- [0133] 여기에서 설명된 항-C5 항체들은 보체 성분 C5 단백질 (가령, 인간 C5 단백질)의 C5a 및/또는 C5b 활성화 단편의 활성화 또는 생성을 차단하는데 있어서 활성을 가질 수 있다. 이러한 차단 효과를 통하여, 항-C5 항체들은 세포의 표면에서 C5a의 사전-염증 효과를 억제하고, 그리고 C5b-9 막 공격 복합체 (MAC)의 생성을 억제한다. C5a의 생성을 차단할 수 있는 능력을 보유한 항-C5 항체들은 가령, *Moongkarndi et al. (1982) Immunobiol. 162:397 and Moongkarndi et al. (1983) Immunobiol. 165:323*에서 설명되고 있다.
- [0134] 일부 구체예에서, 항-C5 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 C5 단백질이 인간 보체 성분 C3b(가령, AP 또는 CP C5 전환효소 복합체에 존재하는 C3b)에 결합하는 능력을 50% 이상(가령, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상) 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, C5 단백질에 결합할 때, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 C5 단백질이 인간 보체 성분 C4b(가령, CP C5 전환효소 복합체에 존재하는 C4b)에 결합하는 능력을 50% 이상(가령, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상) 감소시킬 수 있다. 항체가 보체 성분 C5 단백질의 C5a 및/또는 C5b 활성화 단편의 생성 또는 이의 활성을 차단시킬 수 있는지, 또는 보체 성분 C4b 또는 C3b에 결합하는 것을 차단시킬 수 있는지를 결정하는 방법들은 당업계에 공지된 것들이며, 그리고 가령, 미국 특허 6,355,245 및 *Wurzner et al. (1991) Complement Inflamm 8:328-340*에서 설명되고 있다. (또한 하기 참고)
- [0135] 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 보체 성분 C5 단백질의 알파 쇠의 아미노-말단 부분에 결합하지만, 유리 C5a에는 결합하지 않는다. 알파 쇠의 아미노-말단 부분의 항-C5 항체에 대한 에피토프는 인간 서열 VIDHQGTKSSKCVRQKVEGSS (서열 번호:5)내의 에피토프를 포함한다.
- [0136] 일부 구체예에서, 조성물은 및/또는 항체는 에콜리주마브를 포함하거나, 에콜리주마브다(Soliris® ; *Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT*). (See, 가령, *Kaplan (2002) Curr Opin Investig Drugs 3(7):1017-23; Hill (2005) Clin Adv Hematol Oncol 3(11):849-50; and Rother et al. (2007) Nature Biotechnology 25(11):1256-1488*.)
- [0137] 일부 구체예에서, 조성물 및/또는 항체는 페셀리주마브(pexelizumab)를 포함하거나, 페셀리주마브다(*Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT*). (가령, *Whiss (2002) Curr Opin Investig Drugs 3(6):870-7; Patel et al. (2005) Drugs Today (Barc) 41(3):165-70; and Thomas et al. (1996) Mol Immunol. 33(17-18):1389-401*.)
- [0138] 일부 구체예에서, C5 억제제는 C5a에 결합하는 항체다(종종 “항-C5a 항체” 라고 칭하기도 함). 일부 구체예에서, 항체는 C5a에 결합하지만, 전장 C5에는 결합하지 않는다. 상기에서 논의된 것과 같이, C5의 프로폼 (proform), 1676개의 아미노산 잔기 전구체 단백질은 일련의 단백질 가수분해성 절단 과정에 의해 프로세스된다. 첫 번째 18개 펩티드(-18 내지 -1로 번호매김)는 전구체 단백질로부터 절단된 신호 펩티드를 구성한다. 나머지 1658개의 아미노산 단백질은 두 위치에서 절단되어, 알파 쇠와 베타 쇠를 만든다. 제 1 절단 과정은 아미노산 잔기 655와 656 사이에서 일어난다. 제 2 절단은 아미노산 잔기 659 내지 660에서 일어난다. 두 번의 절단 과정으로 세 개의 별개 폴리펩티드 단편이 형성된다: (i) 아미노산 1 내지 655를 포함하는 단편, 이 단편을 베타 쇠라고 함; (ii) 아미노산 660 내지 1658를 포함하는 단편, 이 단편을 알파 쇠라고 함; 그리고 (iii) 아미노산 656 내지 659로 구성된 4가펩티드 단편. 알파 쇠와 베타 쇠 폴리펩티드 단편은 이황화결합에 의해 서로 연결되며, 그리고 성숙한 C5 단백질을 구성한다. CP 또는 AP C5 전환효소는 잔기 733와 734 사이의 알파 쇠를 절단하여 성숙한 C5를 활성화시켜, C5a 단편 (아미노산 660 내지 733)을 유리시킨다. 성숙C5의 나머지 부분은 단편 C5b이며, 이 단편은 베타 쇠에 이황화 결합된 알파 쇠의 잔기 734 내지 1658을 포함한다.
- [0139] 생체안에서, C5a는 혈청 효소, 카르복시펩티다제 B에 의해 신속하게 대사되어, 73개 아미노산 형태 “C5a des-Arg” 가 되며, 이것은 카르복시말단 아르기닌 잔기가 없다. 따라서, 일부 구체예에서, C5a에 결합하는 항체는 또한 아르기닌이 제거된(desarginated) C5a에 결합한다. 일부 구체예에서, C5a에 결합하는 항체는 아르기닌이 제거된 C5a에 결합하지 않는다.

- [0140] 일부 구체예에서, C5 억제제는 C5a에 존재하는 네오에피토프, 가령, 성숙C5의 알파 쇠 단편으로부터 C5a가 유리 될 때 노출되는 에피토프에 결합하는 항체다. C5a (가령, C5a에 존재하는 네오-에피토프)에 결합하는 항체들은 당업계에 공지되어 있으며, 이러한 항체들을 생산하는 방법들도 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, C5a에 결합하는 항체는 가령, PCT 공개 No. WO 01/15731; Ames et al. (1994) *J Immunol* 152(9):4572-4581; Inoue (1989) *보체 Inflamm* 6(3):219-222; 그리고 미국 특허 6,866,845에서 설명되는 것과 같은 C5a 네오에피토프 특이적 항체의 결합 특이성을 가질 수 있다. 또 다른 실시예에서, C5a에 결합하는 항체는 sc-52633 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California), I52-1486 (BD Pharmingen/BD Biosciences), ab11877 (Abcam, Cambridge, Massachusetts), 및 HM2079 (클론 2952; HyCult Biotechnologies, the Netherlands)을 포함하나 이에 한정되지 않는 시판되는 C5a 네오에피토프-특이적 항체의 결합 특이성을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, C5a에 결합하는 항체는 전술한 임의의 C5a 네오에피토프-특이적 항체들의 결합을 교차 차단할 수 있다.
- [0141] 일부 구체예에서, C5 억제제는 포유류 (가령, 인간) C5a 단백질에 결합하는 항체일 수 있다. 예를 들면, 항체는 다음의 아미노산 서열을 가지는 인간 C5a 단백질에 결합할 수 있다:
- [0142] TLQKKIEEIAAKYKHSVVKCCYDGACVNNDETCEQRAARISLGPRIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGR (서열 번호:12). 항체는 다음 아미노산 서열내의 또는 이와 중첩되는 에피토프에서 인간 C5a에 결합할 수 있다: CCYDGACVNNDETCEQRAAR (서열 번호:13); KCCYDGACVNNDETCEQR (서열 번호:14); VNNDETCEQR (서열 번호:15); VNNDET (서열 번호:16); AARISLGPRI (서열 번호:17); CCYDGACVNNDETCEQRAA (서열 번호:18); CCYDGACVNNDETCEQRA (서열 번호:19); CCYDGACVNNDETCEQR (서열 번호:20); CCYDGACVNNDETCEQ (서열 번호:21); CCYDGACVNNDETCE (서열 번호:22); CYDGACVNNDETCEQRAAR (서열 번호:23); YDGACVNNDETCEQRAAR (서열 번호:24); 또는 CYDGACVNNDETCEQRAAR (서열 번호:25). 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:12-25중 임의의 하나에 나타난 최소한 4개 (가령, 최소한 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 또는 17개 이상)의 연속 아미노산을 포함하는 또는 이로 구성된 아미노산 서열을 포함하는 인간 C5a 단백질 또는 이의 단편에 결합할 수 있다. 여기에서 설명된 항체가 결합하는 추가적인 C5a 단백질 단편 및 적합한 C5a-특이적 항원 결합 부위를 만드는 방법은 가령, 미국 특허 4,686,100에서 제시하고 있으며, 이의 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다.
- [0143] 일부 구체예에서, C5a에 항체의 결합으로 C5a의 생물학적 활성을 억제할 수 있다. C5a 활성을 측정하는 방법들은 가령, 주화성 분석, RIAs, 또는 ELISAs (가령, Ward and Zvaifler (1971) *J Clin Invest* 50(3):606-16 and Wurznner et al. (1991) *Complement Inflamm* 8:328-340). 일부 구체예에서, C5a에 항체의 결합으로 C5a와 C5aR1 사이의 상호작용을 억제할 수 있다. C5a와 C5aR1 (항체가 있을 때와 없을 때) 사이의 상호작용을 탐지 및/또는 측정하는 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있으며, 그리고 가령, Mary and Boulay (1993) *Eur J Haematol* 51(5):282-287; Kaneko et al. (1995) *Immunology* 86(1):149-154; Giannini et al. (1995) *J Biol Chem* 270(32):19166-19172; 그리고 미국 특허 출원 공개 20060160726에서 설명하고 있다. 예를 들면, C5aR1-발현하는 말초 혈액 단핵 세포에 탐지가능하도록 라벨된(가령, 방사능활성 라벨된) C5a의 결합은 항체가 있을 때 그리고 없을 때 평가될 수 있다. 항체가 없을 때 결합의 양과 비교하였을 때, 항체가 존재할 때 C5aR1에 결합하는 탐지가능하도록 라벨된 C5a의 양이 감소되었다는 것은 C5a와 C5aR1 사이의 상호작용이 억제됨을 나타내는 것이다. 일부 구체예에서, C5a에 항체의 결합으로 C5a와 C5L2 사이의 상호작용이 억제될 수 있다(하기 참고). C5a와 C5L2 사이에 상호작용을 탐지 및/또는 측정하는 방법들은 당업계에 공지된 것이며, 그리고 가령, Ward (2009) *J Mol Med* 87(4):375-378 and Chen et al. (2007) *Nature* 446(7132):203-207에서 설명되고 있다 (하기 참고).
- [0144] 일부 구체예에서, C5 억제제는 C5b에 결합하는 항체 (흔히, “항-C5b 항체” 라고 칭함)다. 일부 구체예에서, 항체는 C5b에 결합하지만, 전장 C5에 결합하지 않는다. C5b의 구조는 상기에서 설명하고 있으며, 그리고 가령, M(1985) *Biochem Soc Symp* 50:235-246; Yamamoto and Gewurz (1978) *J Immunol* 120(6):2008-2015; and Haviland et al. (1991), *supra*에서도 상세하게 설명하고 있다. 상기에서 설명된 것과 같이, C5b는 C6, C7, 및 C8와 복합하여, 표적 세포의 표면에서 C5b-8 복합체를 형성한다. 일련의 복합을 통하여 형성된 단백질 복합체 중간생성물은 C5b-6 (C5b 및 C6을 포함), C5b-7 (C5b, C6, 및 C7을 포함), 그리고 C5b-8 (C5b, C6, C7, 및 C8을 포함)을 포함한다. 몇 가지 C9 분자의 결합시에, 막 공격 복합체 (MAC, C5b-9 말단 보체 복합체 (TCC))가 형성된다. 충분한 수의 MACs가 표적 세포 막으로 이입될 때, 이들이 만든 구멍들(MAC 포어)은 표적 세포의 신속한 삼투압에 의해 용해를 중재한다.
- [0145] 일부 구체예에서, C5b에 항체의 결합으로 C5b와 C6 상의 상호작용을 억제할 수 있다. 일부 구체예에서, C5b에 항체의 결합으로 C5b-9 MAC-TCC의 어셈블리 또는 활성을 억제할 수 있다. 일부 구체예에서, C5b에 항체의 결합으로 보체-의존적 세포 용해 (가령, 시험관 및/또는 생체안에서)를 억제할 수 있다. 항체가 보체-의존적 용해

를 억제하는지를 평가하는 적합한 방법은 가령, 용혈 분석 또는 가용성 C5b-9의 활성을 탐지하는 다른 기능 분석을 포함한다. 예를 들면, 항체 존재시에 보체의 세포-용해 능력의 감소는 *Kabat and Mayer (eds.), "Experimental Immunochemistry, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139* 에서 설명하고 있는 용혈 분석에 의해 측정되거나, 또는 가령, *Hillmen et al. (2004) N Engl J Med 350(6):552*에서 설명하는 닭의 적혈구 용혈 방법과 같은 통상적인 분석의 변형에 의해 측정될 수 있다.

[0146] C5b에 결합하는 항체들 뿐만 아니라 이와 같은 항체들을 만드는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 가령, 미국 특허 6,355,245. 가령, Hycult Bio기술 (카탈로그 번호: HM2080; 클론 568) 및 Abcam™ (ab46151 또는 ab46168)을 포함하는 여러 업체들로부터 시판되는 항-C5b 항체들을 이용할 수 있다.

[0147] 일부 구체예에서, C5 억제제는 포유류 (가령, 인간)의 C5b 형에 결합하는 항체다. 예를 들면, 항체는 다음의 아미노산 서열을 가지는 인간 C5b 단백질의 일부에 결합할 수 있다:

[0148] QEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVGYTEAFDATISIKSYSPDKKFSYSSGHVHLSSENKFNQNSAILTIQPKQLPGGQNPVSYVYLEVSVKHSKSKRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAKRETVLTFIDPEGSEVDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIKAKYKEDFSTTGTAYFEVKEYVLPHFVSVSIEPEYNFIFYGNFKNFIEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYSLEDLNNKYLYIAVTVIESTGGFSEAEIPGIKYVLSPLYKLNVLVATPLFLKPGIPYPIKVVQKDSLQVGGVVPVILNAQITDVNQETSDDLPSKSVTRVDDGVASVFLNLPSSGVTVLEFNKTDAPDLPEENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKALLVGEHLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIHFHGTREKFSDSYQSINIPVTQNMVPSRLLVYIVTGEQTAELVSDSVWLNIEEKCGNQLVHLSPDADAYSPGQTVSLNMTGMDSWVALAAVDSAVYGVQKAGKPLERVFQFLEKSLDLGCGAGGLNANVFLHLAGLFTLNANADDSQENDEPCKEIL (서열 번호:4). 일부 구체예에서, 항체는 다음의 아미노산 서열을 가지는 인간 C5b 단백질의 일부에 결합할 수 있다:

[0149] LHMKTLLPVSKPEIRSYFPESWLWEVHLVPRRKLQFALPDSLTTWEIQGIGISNTGICVADTVKAKVFKDVFLNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVEGICTSESPVIDHQGTSSKCVKQKVEGSSSHLVFTVLPLEIGLHNINFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDPRIYGTISR RKEFPYRIPDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAELMSVVPVYVFHYLETGNHWNIFHSDPLIEKQKLLKLLKEGMLSIMSYRNADYSYVWKGGSASTWLTAFALRVLGQVKNKYVEQNQNSICNSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKQLGTLPEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKIDTALIKADNFLENTLPAQSTFTLAIISAYALSLGDKTHPQFRSIVSALKREALVKGNPPYIRFWKDNLQHKDSSVPNTGTARMVETAYALLTSLNLDKIDYVNPVIKWLSEEQRVGGGFYSTQDTINAI EGLTEYSLLVKQLRLSMDIDVSYKHKGALHNYKMTDKNFLGRPVVLLNDDLIVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCFSYFLKIDTQDIEASHRYGYSNDYKRIIVACASYKPSREESSGSSHAVMDISLPTGISANEEDLKALVEGVQDLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRI FELFEVGFSPATFTVYEHYHRPDKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGAACKVEADCGMQEELDLTISAETRKQTACKPEIAYAYKVSITSITVENVVFVKYKATLLDIYKTGEVAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFVFRYIYPLDSLTI EYWPRTDTCSSCQAFLANLDEFADIFLNGC (서열 번호:26). 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:4 또는 서열 번호:26에 나타난 최소한 4개(가령, 최소한 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개 이상)의 연속 아미노산을 포함하는 또는 이로 구성된 아미노산 서열을 포함하는 인간 C5b 단백질 또는 이의 단편에 결합할 수 있다.

[0150] C5 억제제 항체가 결합하는 인간 C5b 또는 C5a의 추가적인 예시적인 하위-단편은 가령, 미국 특허 6,355,245에서 설명되고 있으며, 이의 명세서는 참고문헌에 통합된다.

[0151] 일부 구체예에서, 억제제는 C5폴리펩티드 (가령, 서열 번호:12에 나타난 아미노산 서열을 가지는 인간 C5 폴리펩티드)에 특이적으로 결합하는 항체다. 일부 구체예에서, 억제제는 C5b 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체다.

[0152] 인간 보체 성분 C5의 억제제에 결합하는지를 판단하는 방법은 여기에서 설명되며, 그리고 당업계에 공지된 것들이다. 예를 들면, 체액내 C5a 및 C5b의 농도 및/또는 생리학적 활성은 당업계에 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. C5a 농도 또는 활성을 측정하는 방법은 가령, 주화성 분석, RIAs, 또는 ELISAs (가령, *Ward and Zvaifler (1971) J Clin Invest. 50(3):606-16* and *Wurzner et al. (1991) Complement Inflamm. 8:328-340*)을 포함한다. C5b의 경우, 여기에서 설명된 가용성 C5b-9에 대한 용혈 분석 또는 분석이 이용될 수 있다. 당업계에 공지된 다른 분석들도 이용될 수 있다. 이러한 또는 다른 적합한 유형의 분석들을 이용하여, 항-C5 항체와 같은 인간 보체 성분 C5를 억제할 수 있는 후보 물질을 스크리닝하여, 여기에서 설명된 방법에 유용한 화합물을 확인하고, 그리고 이와 같은 화합물의 적절한 투여량 수준을 결정할 수 있다.

[0153] mRNA 또는 단백질 (가령, 인간 C5 단백질 발현의 억제 또는 인간 C5 단백질을 인코딩하는 mRNA의 발현을 억제)의 발현 억제를 탐지하는 방법들은 분자 생물학 분야에 공지되어 있으며, 그리고 가령, mRNA에 대한 노던 블랏 및 RT-PCR (또는 정량적 RT-PCR) 기술 그리고 단백질 탐지의 경우, 웨스턴 블랏, 도트 블랏, 또는 ELISA 기술을

포함한다(가령, Sambrook et al. (1989) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition," Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)

- [0154] 인간 C5가 절단되어 C5a 및 C5b를 형성하는 것을 후보 화합물에 의해 억제될 수 있는 지를 판단하는 방법들은 당업계에 공지되어 있으며, 그리고 가령, Moongkarndi et al. (1982) *Immunobiol.* 162:397; Moongkarndi et al. (1983) *Immunobiol.* 165:323; Isenman et al. (1980) *J Immunol.* 124(1):326-31; Thomas et al. (1996) *Mol. Immunol.* 33(17-18):1389-401; and Evans et al. (1995) *Mol. Immunol.* 32(16):1183-95에서 설명하고 있다.
- [0155] 인간 보체 성분 C5의 억제로 인하여 개체의 체액내 보체의 세포-용해 능력이 감소될 수 있다. 보체의 세포-용해 능력의 이러한 감소는 당업계에 공지된 방법들에 의해 측정될 수 있는데, 예를 들면, Kabat and Mayer (eds), "Experimental Immunochemistry, 2nd Edition," 135-240, Springfield, IL, CC Thomas (1961), pages 135-139에서 설명하는 용혈 분석과 같은 통상적인 용혈 분석에 의해, 또는 가령, Hillmen et al. (2004) *N Engl J Med* 350(6):552에서 설명하고 있는 담 적혈구세포 용혈 방법과 같은 분석의 통상적인 변이 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0156] **약제 조성물 및 제제.** 보체 억제제 (가령, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 같은 인간 보체 성분 C5의 억제제)를 포함하는 조성물들은 aHUS, CAPS, Degos 질환, 또는 TMA를 치료하기 위하여 개체로 투여될 수 있는 약제 조성물로 조제될 수 있다. 약제 조성물은 일반적으로 약제학적으로 수용가능한 운반체를 포함할 수 있다. 여기에서 사용된 것과 같이, "약제학적으로 수용가능한 운반체"는 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 향균 및 항곰팡이제, 등장성 그리고 흡수 지연물질 그리고 생리학적으로 양립가능한 이와 유사한 것들을 포함한다. 조성물들은 약제학적으로 수용가능한 염, 가령, 산 첨가 염 또는 염기 첨가 염을 포함할 수 있다(가령, Berge et al. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).
- [0157] 조성물들은 표준 방법에 따라 조제될 수 있다. 약제 제제는 잘-확립된 기술이며, 그리고 가령, Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins (ISBN: 0683306472); Ansel et al. (1999) "Pharmaceutical Dosages and Drug Delivery Systems," 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (ISBN: 0683305727); and Kibbe (2000) "Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association," 3rd Edition (ISBN: 091733096X)에서 추가적으로 설명되어 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 예를 들면, 적절한 농도에서 그리고 2-8°C에서 보관에 적합한 완충된 용액으로 조제될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 0°C 이하의 온도 (가령, -20°C 또는 -80°C)에서 보관할 수 있도록 조제될 수 있다.
- [0158] 약제 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이와 같은 형태는 가령, 액체, 반-고체 그리고 고체 투약형, 가령, 액체 용액 (가령, 주사용 및 주입용 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 알약, 분말, 리포솜 및 좌약을 포함한다. 바람직한 형태는 원하는 투여 방식 및 치료 용도에 따라 일부 달라진다. 예를 들면, 전신 또는 국소 운반을 위한 항-C5 항체를 포함하는 조성물은 주사용 또는 주입용 용액 형태가 될 수 있다. 따라서, 조성물들은 장관의 방식(가령, 정맥내, 피하, 복막내 또는 근육내 주사)으로 투여되도록 조제될 수 있다. 여기에서 사용된 것과 같이, "장관의 투여(Parenteral administration)", "장관외로 투여된" 그리고 다른 문법적으로 등가의 표현 구들은 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 말하며, 그리고 정맥내, 비강내, 안구내, 폐, 근육내, 동맥내, 척수강내, 캡슐내, 안와내, 심장내, 피내, 폐내로, 복막내, 피하내, 피하층, 관절내, 하위캡슐내, 지주막하, 척수내, 경막밖, 뇌내, 두개골내, 경동맥내, 그리고 흉골내 주사 및 주입을 포함하나 이에 한정되지 않는다. (아래 참고).
- [0159] 조성물들은 용액, 미소유제, 분산액, 리포솜, 또는 고농도에서 안정적 보관에 적합한 기타 정돈된 구조로 조제될 수 있다. 멸균된 주사용액은 필요에 따라 상기에서 열거된 하나의 성분 또는 복합된 성분들과 함께, 적절한 용매의 필요한 양에 여기에서 설명된 항체를 결합시키고, 여과에 의해 살균함으로써 조제될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산액 매질과 상기에서 열거된 다른 필요한 성분들을 포함하는 멸균 비이클안으로 여기에서 설명된 인간 보체 성분 C5의 억제제(가령, 항-C5 항체)를 결합시켜 조제한다. 멸균 주사용액의 제조용 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 미리 살균-여과된 용액으로부터 원하는 추가 성분과 여기에서 설명된 항체 분말을 생산하는 진공 건조 및 동결 건조를 포함한다. 용액의 적절한 유통성은 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅을 이용하여, 분산액의 경우 원하는 입자 크기를 유지시켜, 그리고 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다. 주사용 조성물의 장기적인 흡수는 흡수를 지연시키는 물질 예를 들면, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시켜 얻는다.

- [0160] 특정 구체예에서, C5 억제제 (가령, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편)은 임플란트 및 미소포집된 운반계를 포함하는 방출 조절된 제제와 같은 신속 방출로부터 화합물을 보호할 수 있는 운반체로 조제될 수 있다. 생분해 가능한, 생체적합한 폴리머가 이용될 수 있는데, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드리드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르소에스테르, 그리고 폴리락트산이다. 이와 같은 제제를 조제하는 많은 방법들이 당 업계에 공지되어 있다. (가령, *J.R. Robinson (1978) "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems," Marcel Dekker, Inc., New York.*)
- [0161] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 항체는 인간과 같은 포유류의 폐안으로 투여(가령, 분무기를 통한 투여)하는 데 적합한 조성물로 조제될 수 있다. 이러한 조성물을 조제하는 방법들은 당업계에 공지되어 있으며, 그리고 가령, 미국 특허 출원 공개 No. 20080202513; 미국 특허 7,112,341 및 6,019,968; 그리고 PCT 공개 Nos. WO 00/061178 및 WO 06/122257에서 설명되고 있으며, 이들의 각 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다. 건조 분말 흡입용 제제 및 이 제제의 투여에 적합한 시스템은 가령, 미국 특허 출원 공개 20070235029, PCT 공개 WO 00/69887; 및 미국 특허 5,997,848에서 설명된다.
- [0162] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 인간 C5의 억제제 (가령, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편)는 순환계에서 가령, 혈액, 혈청 또는 기타 조직에서 안정성 및 체류를 개선시키는 모이어티로 변형될 수 있다. 이러한 안정화 모이어티는 항체의 안정성, 체류를 최소한 1.5배 (가령, 최소한 2배, 5배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 40배, 또는 50배 이상) 개선시킬 수 있다.
- [0163] 여기에서 설명된 인간 보체 성분 C5의 핵산 억제제(가령, 안티센스 핵산 또는 siRNA)는 세포내에서 물질을 발포 명키고, 생산하는데 이용되는 핵산을 운반하기 위한 유전자 요법 프로토콜의 일부분으로 이용되는 유전자 구조체에 통합될 수 있다. 이러한 성분들의 발현 구조체는 생물학적으로 유효한 운반체로 투여될 수 있는데, 가령 생체안에서 세포로 성분 유전자를 효율적으로 운반할 수 있는 임의의 제제 또는 조성물로 투여될 수 있다. 방법들은 재조합 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연합 바이러스, 렌티바이러스 및 허피스 심플렉스 바이러스-1 (HSV-1)를 포함하는 바이러스 벡터, 또는 재조합 세균성 또는 진핵 플라스미드 안으로 해당 유전자의 삽입을 포함한다. 바이러스 벡터는 세포를 직접 형질감염시킬 수 있고; 플라스미드 DNA는 예를 들면, 양이온 리포솜 (리포펙틴) 또는 유도화된(가령, 항체 콘쥬게이트된), 폴리리신 콘쥬게이트, 그라미시딘 S, 인공 바이러스 외피 또는 기타 세포내 운반체의 도움으로 운반될 수 있고, 뿐만 아니라 유전자 구조체의 직접 주사 또는 생체 안에서 실행되는 CaPO₄ 침전("Ex vivo Approaches," 하기 참고)에 의해 운반될 수 있다. 적합한 레트로바이러스 예는 당업계에 공지된 pLJ, pZIP, pWE 및 pEM를 포함한다(가령, *Eglitis et al. (1985) Science 230:1395-1398; Danos and Mulligan (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:6460-6464; Wilson et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:3014-3018; Armentano et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6141-6145; Huber et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8039-8043; Ferry et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8377-8381; Chowdhury et al. (1991) Science 254:1802-1805; van Beusechem et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7640-7644; Kay et al. (1992) Human Gene Therapy 3:641-647; Dai et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10892-10895; Hwu et al. (1993) J. Immunol. 150:4104-4115; 미국 특허 4,868,116 및 4,980,286; PCT 공개 WO89/07136, WO89/02468, WO89/05345, 및 WO92/07573 참고). 또 다른 바이러스 유전자 운반 시스템은 아데노바이러스-유도된 벡터 (가령, *Berkner et al. (1988) Bio기술 6:616; Rosenfeld et al. (1991) Science 252:431-434; and Rosenfeld et al. (1992) Cell 68:143-155*)를 이용한다. 아데노바이러스 균주 Ad type 5 d1324 또는 다른 아데노바이러스 균주들(가령, Ad2, Ad3, Ad7, 등)로부터 유도된 적합한 아데노바이러스 벡터는 당업계에 공지되어 있다. 해당 유전자의 운반에 유용한 또 다른 바이러스 벡터는 아데노-관련된 바이러스 (AAV)다. 가령, *Flotte et al. (1992) Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 7:349-356; Samulski et al. (1989) J. Virol. 63:3822-3828; and McLaughlin et al. (1989) J. Virol 62: 1963-1973* 참고.*
- [0164] 일부 구체예에서, 하나 이상의 (가령, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상) 억제제(가령, 인간 C5의 하나 이상의 억제제)가 공동-조제될 수 있다. 예를 들면, C5-특이적 siRNA와 항-C5 항체가 함께 조제될 수 있다.
- [0165] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 인간 보체의 억제제 (가령, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 같은 인간 C5의 억제제)는 보체-관련된 장애 (가령, APS, CAPS, aHUS, Degos 질환, HELLP 증후군과 같은 여기에서 설명된 임의의 보체-관련된 장애)를 치료 또는 이의 증상을 개선시키는데 유용한 하나 이상의 추가 활성제와 함께 조제될 수 있다. 예를 들면, 항-C5 항체는 항고혈압제, 응고방지제, 및/또는 스테로이드 (가령, 코르티코스테

로이드)와 함께 조제될 수 있다. 응고방지제의 예는 가령, 와라파린(Coumadin), 아스피린, 헤파린, 페닌디온, 폰다파리누스, 이드라파리누스, 그리고 트롬빈 억제제(가령, 아르가트로반, 레피루딘, 비발리루딘 또는 다비가트란)을 포함한다. 인간 C5의 억제제(가령, 항-C5 항체, 항-C5a 항체, 또는 항-C5b 항체)는 또한 섬유소용해제(가령, 안크로드, ε-아미노카프론산, 항플라스민-a₁, 프로스타사이클린, 그리고데피브로티드), 사이클로포스파미드, 또는 CAPS 치료용 항-사이토킨 물질과 함께 조제될 수 있다. 항-사이토킨제는 사이토킨에 결합하여 이의 활성을 조절하는 항체 또는 가용성 수용체들(가령, TNF와 같은 프로-염증 사이토킨)를 포함한다. 항-사이토킨제의 예는 가령, 가용성 TNF 수용체(가령, etanercept; Enbrel[®])

) 또는 항-TNF 항체(가령, 인플리시마브; Remicade[®])

)와 같은 TNF 억제제를 포함한다. 일부 구체예에서, 억제제는 리투시마브(Rituxan[™]; Biogen Idec, Cambridge, MA)와 같은 항-CD20 물질과 함께 또는 이를 이용하여 조제될 수 있다. 일부 구체예에서, 인간 C5의 억제제는 정맥내 면역글로불린 요법(IVIG) 또는 혈장 교체와 함께 개체로 투여할 수 있도록 조제될 수 있다.

[0166] 인간 C5의 억제제가 제 2 활성제와 복합하여 이용될 경우, 또는 인간 C5의 두 개 이상의 억제제(가령, 항-C5a 항체 및 항-C5b 항체)가 이용될 경우, 물질은 별도로 또는 함께 조제될 수 있다. 예를 들면, 각 약제 조성물은 투여직전에 혼합되거나, 함께 투여되거나 또는 별도로 동일한 시간 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다(하기 참고).

[0167] 여기에서 설명된 것과 같이, 조성물은 인간 C5의 억제제(가령, 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 치료 유효량을 포함하도록 조제되거나 또는 조성물은 치료량 이하의 억제제와 치료량 이하의 하나 이상의 추가적인 활성제를 포함하여, 전체적으로 이들 성분들은 여기에서 설명된 보체-관련된 장애의 치료에 유효하도록 조제될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 인간 C5의 두 개 이상의 억제제를 각각 치료 약량 이하로 포함되고, 전체적으로 이러한 억제제들은 가령, aHUS, CAPS, Degos 질환, 또는 HELLP 증후군과 같은 보체-관련된 장애를 치료하는데 유효한 농도가 되도록 조제될 수 있다. 치료에 유효한 농도(가령, 항-C5 항체의 치료 유효량)를 결정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 여기에서 설명된다.

[0168] **항체를 생산하는 방법들**

[0169] 본 명세서에 따른 항체(가령, 항-C5 항체, 항-C5a 항체, 및/또는 항-C5b 항체), 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하는 적합한 방법들은 당업계(가령, 미국 특허 6,355,245 참고)에 공지되어 있으며, 그리고 여기에서 설명된다. 예를 들면, 단클론 항-C5 항체들은 면역원으로 보체 성분 C5-발현 세포, C5 폴리펩티드, 또는 C5 폴리펩티드의 항원성 단편(가령, C5a 또는 C5b)을 이용하여, 동물에서 항체-생산 세포로부터 면역 반응을 일으키고 생성시키고, 그리고 차례로 단클론 항체들을 분리시킬 수 있다. 이러한 항체들의 서열이 결정될 수 있고, 재조합 기술에 의해 항체 및 이의 변이체들이 생산될 수 있다. 단클론 항체들의 서열 및 인간 보체 성분 C5에 결합할 수 있는 폴리펩티드의 서열에 근거하여, 재조합 기술을 이용하여 키메라, CDR-접목된, 인간화 그리고 완전한 인간 항체들을 만들 수 있다.

[0170] 더욱이, 표적 특이성에 근거하여 항체들 또는 폴리펩티드를 분리하기 위하여, 가령, C5-발현 세포, 또는 이로부터 유도된 폴리펩티드를 미끼(bait)로 이용하여 재조합 라이브러리로부터 유도된 항체들 (“파아지 항체들”)은 선별될 수 있다. 인간이 아닌 그리고 키메라 항-C5 항체들의 생산 및 분리는 당업계 기술자의 이해 범위내에 있다.

[0171] 재조합 DNA 기술을 이용하여 인간이 아닌 세포에서 생산된 항체들의 하나 이상의 성질을 변형시킬 수 있다. 따라서, 진단 또는 치료 용도에서 이들의 면역원성을 감소시키기 위하여 키메라 항체들이 제조될 수 있다. 더욱이, CDR 접목 및 선택적으로 기본 틀 변형에 의해 항체들을 인간화하여 면역원성을 최소화시킬 수 있다. 미국 특허 5,225,539 및 7,393,648 참고, 이들 각 내용은 참고문헌에 통합된다.

[0172] 항체들은 동물 혈청으로부터 구할 수 있거나 또는, 단클론 항체들 또는 이의 단편인 경우, 세포 배양물에서 만들 수 있다. 재조합 DNA 기술을 이용하여 세균성 또는 바람직하게는 포유류 세포 배양물에서의 과정을 포함한, 확립된 과정에 따라 항체를 만들 수 있다. 선별된 세포 배양 시스템은 바람직하게는 항체 산물을 분비한다.

[0173] 또 다른 구체예에서, 여기에서 설명된 항체 생산을 위한 공정은 숙주, 가령, 대장균(*E. coli*) 또는 포유류 세포

를 배양하고, 이때 숙주는 하이브리드 벡터에 의해 형질변환되었다. 벡터는 적절한 리딩 프레임내에서 항체 단백질을 인코딩하는 제 2 DNA 서열에 연결된 시그널 펩티드를 인코딩하는 제 1 DNA 서열에 작용가능하도록 연결된 프로모터를 포함하는 하나 이상의 발현 카세트를 포함한다. 항체 단백질을 수거하고 분리하였다. 선택적으로, 발현 카세트는 항체 단백질을 인코딩하는 폴리시스트론(가령, 바이시스트론) DNA 서열에 작용가능하도록 연결된 프로모터를 포함하며, 각각의 프로모터는 적절한 리딩 프레임내의 시그널 펩티드에 작용가능하도록 연결된다.

[0174] 하이브리도마 세포 또는 포유류 숙주 세포 시험관의 배양 배지에서 실시되는데, 이 배지는 포유류 혈청 (가령, 태아 송아지 혈청), 또는 미량 요소들 그리고 성장 유지 보충제 (가령, 정상적인 마우스 복막 삼출액 세포, 비장 세포, 골수 대식세포, 2-아미노에탄올, 인슐린, 트란스페린, 저밀도 지방단백질, 올레산 또는 이와 유사한 사육자 세포)가 선택적으로 보충된 관례적 표본 배양 배지(예를 들면 Dulbecco 변형된 Eagle Medium (DMEM) 또는 RPMI 1640 배지)를 포함한다. 세균성 세포 또는 효모 세포가 되는 숙주 세포의 배양도 당업계에 공지된 적합한 배양 배지에서 실시된다. 예를 들면, 세균의 경우, 적합한 배양 배지는 배지 LE, NZCYM, NZYM, NZM, Terrific Broth, SOB, SOC, 2 xYT, 또는 M9 최소 배지(Minimal Medium)를 포함한다. 효모의 경우, 적합한 배양 배지는 배지 YPD, YEPD, 최소 바재(Minimal Medium), 또는 완전 최소 드롭아웃 배지(Complete Minimal Dropout Medium)를 포함한다.

[0175] 시험관내 생산은 상대적으로 순수한 항체 제조물을 제공하며, 원하는 항체들을 다량으로 제공하는 증산도 허용한다. 세균성 세포, 효모, 식물, 또는 포유류 세포 배양에 관한 기술은 당업계에 공지된 것이며, 그리고 균일 현탁 배양(가령, 공수(airlift) 반응기내 또는 연속 교반 반응기내에서), 및 고정된 또는 포집된 세포 배양(가령, 동공 섬유내에서, 마이크로캡슐내, 아가로스 마이크로비드 또는 세라믹 카트릿지 상에서)을 포함한다.

[0176] 다량의 원하는 항체는 포유류 세포의 생체안에서 배가시켜 수득할 수도 있다. 이러한 목적을 위하여, 원하는 항체들을 생산하는 하이브리도마 세포를 조직적합성 포유류에 주사하여 항체를 생산하는 종양이 성장되도록 한다. 임의로, 주사전에 포유류는 탄화수소, 특히 프리스탄(테트라메틸-펜타데칸)과 같은 광물성 오일로 프라임된다. 1주 내지 3주 후, 포유류의 체액으로부터 항체들을 분리한다. 예를 들면, Balb/c 마우스의 항체를 생산하는 비장세포와 적합한 골수종 세포의 융합에 의해 수득된 하이브리도마 세포, 또는 원하는 항체들을 생산하는 하이브리도마 세포계 Sp2/0로부터 유도된 형질감염된 세포를 프리스탄으로 임의로 사전-처리된 Balb/c 마우스의 복막으로 주사한다. 1주 내지 2주 후, 동물로부터 복수를 뺀다.

[0177] 진술한 기술 및 기타 기술들은 예를 들면, Kohler and Milstein, (1975) *Nature* 256:495-497; 미국 특허 제 4,376,110호; Harlow and Lane, *Antibodies: a Laboratory Manual*, (1988) Cold Spring Harbor에서 논의되며, 이들의 명세서는 참고문헌에 통합된다. 재조합 항체 분자를 제조하는 기술들은 상기 문헌들 및 가령: WO97/08320; 미국 특허 제5,427,908호; 미국 특허 제5,508,717호; Smith (1985) *Science* 225:1315-1317; Parmley and Smith (1988) *Gene* 73:305-318; De La Cruz et al. (1988) *Journal of Biological Chemistry* 263:4318-4322; 미국 특허 제5,403,484호; 미국 특허 제5,223,409호; WO88/06630; WO92/15679; 미국 특허 제 5,780,279호; 미국 특허 제5,571,698호; 미국 특허 제6,040,136호; Davis et al. (1999) *Cancer Metastasis Rev.* 18(4):421-5; and Taylor et al. (1992) *Nucleic Acids Research* 20: 6287-6295; Tomizuka et al. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(2): 722-727에서도 설명되며, 이들 각 내용은 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0178] 선호적으로 보체 성분 C5-발현 세포의 면역형광 착색, 면역블랏팅, 효소 면역분석, 가령, 샌드위치 분석 또는 도트-분석 또는 방사능면역분석에 의해 원하는 항체에 대해 세포 배양 상층액을 스크리닝한다.

[0179] 항체 분리의 경우, 배양 상층액 또는 복수액에서 면역글로블린을 암모늄 설페이트를 이용하여 침전시키고, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 흡습성 재료에 대한 투석, 선택성 막을 통한 여과 또는 이와 유사한 것에 의해 농축된다. 필요에 따라, 및/또는 원하는 경우, 항체들은 관례적인 크로마토그래피 방법들, 예를 들면, 겔 여과, 이온-교환 크로마토그래피, DEAE-셀룰로오스상에서 크로마토그래피 및/또는 (면역-) 친화력 크로마토그래피, 가령 친화력 크로마토그래피 보체 성분 C5-발현 세포계로부터 유도된 하나 이상의 표면 폴리펩티드 또는 단백질-A 또는 -G에 대한 친화력 크로마토그래피에 의해 정제된다.

[0180] 또 다른 구체예는 적합한 포유류에서 C5 단백질에 대한 항체를 분비하는 세균성 세포계를 준비하는 공정을 제시한다. 예를 들면, 토끼를 C5-발현 조직 또는 세포 또는 C5 폴리펩티드 또는 이의 단편으로부터 모은 시료로 면역주사한다. 면역주사를 맞은 토끼로부터 생산된 과야지 디스플레이 라이브러리를 작제하고, 당업계에 공지된 방법(가령, 참고문헌에 통합된 다양한 문헌에서 공개된 방법들)에 따라 원하는 항체들에 대해 채취하였다.

- [0181] 단클론 항체들을 분비하는 하이브리도마 세포도 또한 공개한다. 바람직한 하이브리도마 세포는 유전적으로 안정적으로 원하는 특이성을 가진 여기에서 설명된 단클론 항체들을 분비하고, 그리고 심층 냉동 배양물을 해동 및 시험관에서 번식 또는 생체내 복수로서 증식에 의해 확장될 수 있다.
- [0182] 또 다른 구체예에서, 보체 성분 C5 단백질에 대한 단클론 항체들을 분비하는 하이브리도마 세포계를 제조하는 공정이 제시된다. 이러한 공정에서, 적합한 포유동물, 예를 들면 Balb/c 마우스에게 하나 이상의 폴리펩티드 또는 C5의 항원 단편으로 면역주사하거나 또는 C5-발현 세포로부터 유도된 하나 이상의 폴리펩티드 또는 항원 단편, C5-발현 세포 자체, 또는 설명된 것과 같은 정제된 폴리펩티드를 포함하는 항원 운반체로 면역주사한다. 면역주사를 맞은 포유동물의 항체를 생산하는 세포를 배양물에서 간단하게 성장시키거나 또는 적합한 골수종 세포계의 세포에 융합한다. 융합에 의해 획득된 하이브리드 세포를 클론하고, 원하는 항체들 배출하는 세포 클론을 선별한다. 예를 들면, C5-발현 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 세포계로 면역주사를 맞은 Balb/c 마우스의 비장 세포는 골수종 세포계 PAI 또는 골수종 세포계 Sp2/0-Ag 14의 세포와 융합된다. 원하는 항체들의 분비에 대해 획득된 하이브리드 세포를 스크리닝하고, 양성 하이브리도마 세포를 클론한다.
- [0183] 하이브리도마 세포계를 제조하는 방법들은 인간 C5 단백질 (또는 이의 면역원성 단편)을 포함하는 면역 조성물을 수개월 가령 2 내지 4개월 동안 여러 차례 가령, 4회 내지 6회의 피하 주사 또는 복막 주사하여 Balb/c 마우스를 면역화시키는 것을 포함한다. 최종 주사후 2 내지 4일 후 면역화된 마우스의 비장 세포를 얻고, 융합 촉진제, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 존재하에 골수종 세포계 PAI의 세포와 융합한다. 바람직하게는, 골수종 세포는 분자량이 약 4,000인 폴리에틸렌 글리콜 약 30% 내지 약 50%를 포함하는 용액내에서 면역화된 마우스의 비장 세포 3 내지 24배 과량과 융합된다. 융합 후, 예를 들면, HAT 배지와 같은 선택성 배지가 보충된, 상기에서 설명된 적합한 배양 배지에서 세포를 정기적으로 확장시켜 정상적인 골수종 세포가 원하는 하이브리도마 세포를 과다 성장시키는 것을 막는다.
- [0184] 항체들 및 이의 단편들은 “키메라” 일 수 있다. 키메라 항체들 및 이의 항원-결합 단편들은 두 가지 이상의 상이한 종 (가령, 마우스 및 인간)의 부분을 포함한다. 키메라 항체들은 인간 불변 도메인 유전자 단편들 상에 접목된 원하는 특이성을 가진 마우스의 가변 부분을 가지도록 만들어진다(예를 들면, 미국 특허 제4,816,567호). 이와 같은 방식에서, 인간이 아닌 항체들은 인간의 임상 용도에 더 적합하도록 변형될 수 있다(가령, 인간 개체의 보체-관련된 장애를 치료 또는 예방하는 방법들).
- [0185] 본 명세서의 단클론 항체들은 인간이 아닌 (가령, 마우스) 항체들의 “인간화” 형을 포함한다. 인간화 또는 CDR-접목된 mAbs는 인간의 치료제로 특히 유용한데, 그 이유는 마우스 항체들처럼 급격하게 순환계로부터 제거되지 않고, 그리고 전형적으로 역 면역 반응을 일으키지 않기 때문이다. 인간화 항체들을 제조하는 방법들은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 인간화는 Winter 및 공동 작업자들의 방법(가령, *Jones et al. (1986) Nature 321:522-525; Riechmann et al. (1988) Nature 332:323-327; and Verhoeyen et al. (1988) Science 239:1534-1536*)의 방법에 따라 인간 항체의 대응하는 서열에 대해 설치류의 CDRs 또는 CDR 서열로 대체함으로써 기본적으로 실행될 수 있다. 또한, 가령, *Staehumor et al. (2006) Mol Immunol 43:1243-1257*을 참고한다. 일부 구체예에서, 인간이 아닌 (가령, 마우스) 항체들의 인간화 형태는 인간 항체들 (수령 항체)이며, 여기서 수령 항체의 추가변(CDR) 부위 잔기는 인간이 아닌 종(제공 항체) 가령, 마우스, 쥐, 토끼, 또는 원하는 특이성, 친화력 및 결합 능력을 보유하는 인간이 아닌 영장류의 추가변 부위 잔기로 대체된다. 일부 경우에서, 인간 면역글로불린의 골격 부분의 잔기도 대응하는 인간이 아닌 잔기 (“복귀 돌연변이”라고 함)로 대체된다. 게다가, 항체 서열 안에 선택된 위치에서 아미노산을 변화시키기 위하여 파아지 디스플레이 라이브러리가 이용될 수 있다. 인간화 항체의 성질은 또한 인간 골격의 선택에 의해 영향을 받는다. 더욱이, 예를 들면, 친화력 또는 작동자(effector) 기능과 같은 항체 성질들을 더 개선시키기 위하여, 인간화 및 키메라화된 항체들은 수령 항체 또는 제공 항체에서 볼 수 없는 잔기를 포함하도록 변형될 수 있다.
- [0186] 본 명세서에서는 완전한 인간 항체들이 제시된다. 용어 “인간 항체”는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유도된 가변 부위 및 불변 부위 (존재한다면)를 가지는 항체들을 포함한다. 인간 항체들은 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기 (가령, 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 또는 생체안에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 용어 “인간 항체”는 또 다른 포유류 종, 가령, 마우스의 생식계열로부터 유도된 CDR 서열이 인간 골격 서열에 접목된 항체들 (가령, 인간화 항체들)을 포함하지 않는다. 완전한 인간 또는 인간 항체들은 인간 항체 유전자를 운반하는 유전자 전이된 마우스 (가변부(V), 다양부(D), 결합부(J), 및 불변부(C) 엑손을 운반하는) 또는 인간 세포로부터 유도될 수 있다. 예를 들면, 면역주사시에 내생성 면역글로불린 생산 없이 인간 항체들의 완전한 목록을 생산할 수 있는 유전자 전이 동물(가령, 마우스)를 생산하는 것이 가능하다. (가령, *Jakovits et al. (1993)*

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551; Jakobovits et al. (1993) Nature 362:255-258; Bruggemann et al. (1993) Year in Immunol. 7:33; and Duchosal et al. (1992) Nature 355:258.) 유전자 전이 마우스 균주는 재 정리안된 인간 면역글로불린 유전자로부터 유전자 서열을 포함하도록 조작될 수 있다. 인간 서열은 인간 항체들의 중쇄 및 경쇄 모두를 코딩하고, 그리고 마우스내에서 인간에서와 유사한 광범위한 항체 목록을 제시하기 위한 재배열을 정확하게 기능할 수 있다. 유전자 전이 마우스는 표적 단백질 (가령, 보체 성분 C5 단백질, 이의 단편, 또는 세포 발현 C5 단백질)로 면역화되어 다양한 배열의 특이적 항체들과 이들의 인코딩 RNA를 만든다. 그 다음 이러한 항체들의 항체쇄 성분들을 인코딩하는 핵산은 동물로부터 디스플레이 벡터로 클론될 수 있다. 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 서열을 인코딩하는 별도의 핵산 집단이 클론되고, 별도의 집단들은 벡터내의 삽입부에서 재조합되어, 임의의 벡터 카피는 경쇄 및 중쇄의 무작위 복합을 수용한다. 벡터는 항체쇄들이 어셈블리되어, 벡터를 가지고 있는 디스플레이 패키지의 외측 표면에 디스플레이되도록, 항체쇄를 발표명키도록 기획된다. 예를 들면, 항체쇄는 파아지의 외측 표면으로부터 파아지 피복 단백질과 함께 융합 단백질로 발현될 수 있다. 그 다음, 디스플레이 패키지는 표적에 결합하는 항체들의 디스플레이에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0187] 추가적으로, 인간 항체들은 파아지-디스플레이 라이브러리로부터 유도될 수 있다(*Hoogenboom et al. (1991) J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al. (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597; and Vaughan et al. (1996) Nature Biotech 14:309 (1996)*). 합성 인간 항체 V-부위의 무작위 조합을 이용하는 합성 파아지 라이브러리가 만들어질 수 있다. 항원상에서 선별에 의해 V-부위가 인간과 정말 유사한 완전한 인간 항체들이 만들어질 수 있다. 가령, 미국 특허 제6,794,132호, 제 6,680,209호, 제4,634,666호 및 *Ostberg et al. (1983), Hybridoma 2:361-367*, 이들의 각 내용은 전문이 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0188] 인간 항체들의 생성에 대해서, *Mendez et al. (1998) Nature Genetics 15:146-156, Green and Jakobovits (1998) J. Exp. Med. 188:483-495*을 또한 참고하며, 이들의 공개 내용은 전문이 참고문헌에 통합된다. 인간 항체들은 추가로 미국 특허 제5,939,598호; 제6,673,986호; 제6,114,598호; 제6,075,181호; 제6,162,963호; 제 6,150,584호; 제 6,713,610호; 및 제6,657,103호 뿐만 아니라 미국 특허 출원 공개 번호 2003-0229905 A1, 2004-0010810 A1, US 2004-0093622 A1, 2006-0040363 A1, 2005-0054055 A1, 2005-0076395 A1, 2005-0287630 A1에서 논의되고, 설명되고 있다. 국제 공개 번호 WO 94/02602, WO 96/34096, 및 WO 98/24893, 및 유럽 특허 EP 0 463 151 B1도 참고한다. 상기 언급된 특허, 출원 및 참고자료의 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0189] 대안적 방법으로, GenPharm International, Inc.을 포함한 다른 곳들은 “minilocus” 방법을 이용한다. “minilocus” 방법에서, 외생성 Ig 좌는 Ig 좌로부터 조각들(개별 유전자의)을 포함하도록 흉내를 내고 있다. 따라서, 하나 이상의 VH 유전자, 하나 이상의 DH 유전자, 하나 이상의 JH 유전자, mu 불변 부위, 및 제 2 불변 부위 (바람직하게는, 감마 불변 부위)는 동물로 인입을 위한 구조체를 만든다. 이러한 방법은 가령, 미국 특허 제5,545,807호; 제5,545,806호; 제5,625,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,661,016호; 제5,770,429호; 제5,789,650호; 제5,814,318호; 제5,591,669호; 제5,612,205호; 제5,721,367호; 제5,789,215호; 제5,643,763호; 제5,569,825호; 제5,877,397호; 제6,300,129호; 제5,874,299호; 제6,255,458호; 및 제7,041,871호에서 개시되고 있으며, 이들의 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다. 유럽 특허 제 0 546 073 B1호, 국제 특허 공개 번호 WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852, 및 WO 98/24884 또한 참고하며, 이들의 각 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다. *Taylor et al. (1992) Nucleic Acid Res. 20: 6287; Chen et al. (1993) Int. Immunol. 5: 647; Tuaille et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 3720-4; Choi et al. (1993) Nature Genetics 4: 117; Lonberg et al. (1994) Nature 368: 856-859; Taylor et al. (1994) International Immunology 6: 579-591; Tuaille et al. (1995) J. Immunol. 154: 6453-65; Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845; and Tuaille et al. (2000) Eur. J. Immunol. 10: 2998-3005* 또한 참고하며, 이들의 각 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0190] 특정 구체예에서, 탈-면역화된(de-immunized) 항-C5 항체들 또는 이의 항원-결합 단편이 제시된다. 탈면역화된 항체들 또는 이의 항원-결합 단편은 주어진 중(가령 인간)에게 비-면역원성 또는 면역원성이 덜한 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공하기 위하여 변형된 항체들이다. 당업계에 공지된 임의의 다양한 기술을 이용하여 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 변형시켜 탈-면역화가 이루어진다(가령, PCT 공개 번호 WO 04/108158 및 WO 00/34317). 예를 들면, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 아미노산 서열내에 잠재적인 T 세포 에피토프 및/또는 B 세포 에피토프를 확인하고, 그리고 재조합 기술을 이용하여, 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로부터 잠재적인 하나 이상의 T 세포 에피토프 및/또는 B 세포 에피토프를 제거하여 탈면역

화될 수 있다. 변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 원하는 생물학적 활성, 가령, 예를 들면, 결합 친화력은 유지하지만, 면역원성은 감소된 항체들 또는 이의 항원-결합 단편을 확인하기 위하여 임의의 생산되고, 그리고 테스트될 수 있다. 잠재적인 T 세포 에피토프 및/또는 B 세포 에피토프를 확인하는 방법들은 당업계에 공지된 기술들, 예를 들면, 자동화 방법(가령, PCT 공개 번호 WO 02/069232), 시험관 또는 컴퓨터 혹은 컴퓨터 시뮬레이션을 통하여 시행되는(in silico) 기술, 및 생물학적 분석 또는 물리적 방법들(예를 들면, MHC 분자에 펩티드 결합의 확인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 수용하는 종들로부터 T 세포 수용체들에 대한 펩티드:MHC 복합체의 결합을 확인, 유전자 전이 동물을 이용하여, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 수용하는 종의 MHC 분자로 단백질 또는 이의 펩티드 부분들의 테스트, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 수용하는 종으로부터 면역계 세포로 재구성된 유전자 전이 동물로 테스트, 등)을 이용하여 실시될 수 있다. 다양한 구체예들에서, 여기에서 설명되는 탈면역화된 항-C5 항체들은 탈면역화된 항원-결합 단편, Fab, Fv, scFv, Fab' 및 F(ab')₂, 단클론 항체들, 무린 항체들, 조각된 항체들(예를 들면, 키메라, 단일쇄, CDR-접목된, 인간화, 완전한 인간 항체들, 그리고 인위적으로 선별된 항체들), 합성 항체들 및 반-합성 항체들을 포함한다.

[0191] 일부 구체예에서, 항-C5 항체 또는 C5 단백질-발현 세포계의 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 삽입부를 포함하는 재조합 DNA가 생산된다. 이 용어의 DNA는 코딩 단일 가닥 DNA, 상기 코딩 DNA로 구성된 이중 가닥 DNA 그리고 이에 대한 상보적 DNAs, 또는 이들 상보(단일 가닥) DNAs를 포함한다.

[0192] 더욱이, 항-C5 항체들의 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인을 인코딩하는 DNA는 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄가변 도메인에 대한 진정성 DNA 서열, 또는 이의 돌연변이체를 포함하도록 효소적으로 또는 화학적으로 합성될 수 있다. 진정성 DNA의 돌연변이체는 상기 언급한 항체들의 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄가변 도메인을 인코딩하는 DNA 이며, 여기서 하나 이상의 아미노산이 결실, 삽입되거나 또는 하나 이상의 다른 아미노산으로 교체된다. 바람직하게는 이러한 돌연변이는 인간화 및 발현 최적화 응용에서 항체의 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄가변 도메인의 CDR 외부에 있다. 용어 “돌연변이 DNA”는 하나 이상의 뉴클레오티드가 다른 뉴클레오티드로 대체되어 동일한 아미노산을 코딩하는 새로운 코돈을 가지는 침묵 돌연변이를 또한 포함한다. 용어 “돌연변이 서열”은 축퇴 서열 또한 포함한다. 축퇴 서열은 무제한 수의 뉴클레오티드가 다른 뉴클레오티드로 대체되어 원래 인코딩된 아미노산 서열의 변화를 초래하지 않는 유전자 코드 의미의 축퇴다. 이러한 축퇴 서열은 중쇄 무린 가변 도메인 및/또는 경쇄무린 가변 도메인의 최적 발현을 얻기 위하여 특정 숙주, 특히 대장균이 선호하는 특정 코돈의 빈도 및/또는 상이한 제한효소 부위로 인하여 유용하다.

[0193] 용어 “돌연변이”는 당업계에 공지된 방법들에 따라 진정성 DNA의 시험관내 돌연변이생성에 의해 수득된 DNA 돌연변이를 포함한다.

[0194] 완전한 사랑체 면역글로불린 분자의 어셈블리 및 키메라 항체들의 발현을 위하여, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 재조합 DNA 삽입체를 중쇄 및 경쇄 불변 도메인을 코딩하는 대응하는 DNA와 융합시키고, 그 다음 하이브리드 벡터에 통합시킨 후, 적절한 숙주 세포로 이동시킨다.

[0195] 인간 불변 도메인 IgG, 예를 들면 $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ 또는 $\gamma 4$, 특정 구체예에서는 $\gamma 1$ 또는 $\gamma 4$ 에 융합된 항-C5 항체 또는 C5-발현 세포계의 중쇄 무린 가변 도메인을 코딩하는 삽입체를 포함하는 재조합 DNA가 이용될 수 있다. 인간 불변 도메인 κ 또는 λ , 바람직하게는 κ 에 융합된 항체의 경쇄 무린 가변 도메인을 코딩하는 삽입체를 포함하는 재조합 DNA 또한 제시된다.

[0196] 또 다른 구체예는 재조합 폴리펩티드를 코딩하는 재조합 DNA에 관한 것으로, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 숙주 세포내에서 항체의 프로세싱을 실행하는 시그널 서열 및/또는 항체의 정체를 실행하는 펩티드를 인코딩하는 DNA 서열 및/또는 절단 부위 및/또는 펩티드 스페이스 및/또는 물질을 임의로 포함하는 다양한 스페이스 군에 의해 연결된다.

[0197] 따라서, 명세서의 단클론 항체들 또는 항원-결합 단편은 다른 물질, 예를 들면, 치료제 또는 탐지가능한 라벨에 콘쥬게이트되지 않은 네이키드 항체들 또는 항원-결합 단편이 될 수 있다. 대안으로, 단클론 항체 또는 항원-결합 단편은 예를 들면, 세포독성 물질, 소분자, 호르몬, 효소, 성장 인자, 사이토킨, 리보자임, 펩티드모방체, 화학물질, 프로드럭, 코딩 서열(가령, 안티센스, RNAi, 유전자-표적 구조체, 등)을 포함하는 핵산 분자, 또는 탐지가능한 라벨(가령, NMR 또는 X-선 조영제, 형광 분자, 등)과 같은 물질에 콘쥬게이트될 수 있다. 특정 구체예에서, 항-C5 항체 또는 항원-결합 단편(가령, Fab, Fv, 단일-쇄 scFv, Fab', 및 F(ab')₂)은 항체 또는 항원-결합 단편(상기 참고)의 반감기를 증가시키는 분자에 연결된다.

[0198] 포유류 세포에서 클론된 중쇄 및 경쇄 유전자의 발현에 이용가능한 몇 가지 가능한 벡터 시스템이 있다. 한 종

류의 벡터는 숙주 세포 계놈으로 원하는 유전자 서열의 통합에 의존한다. 안정적으로 통합된 DNA를 가진 세포는 대장균 *gpt* (Mulligan and Berg (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:2072) 또는 Tn5 *neo* (Southern and Berg (1982) *Mol. Appl. Genet.* 1:327)와 같은 약물 저항성 유전자를 동시에 도입시킴으로써 선별될 수 있다. 선별가능한 표식 유전자는 발현되는 DNA 유전자 서열에 연결되거나 또는 공동-형질감염에 의해 동일한 세포안으로 도입될 수도 있다(Wigler et al. (1979) *Cell* 16:77). 두 번째 종류의 벡터는 염색체외의 플라스미드에 자체적 복제 능력을 부여하는 DNA 요소들을 이용한다. 이러한 벡터는 동물의 바이러스, 가령, 소 파필로마바이러스 (Sarver et al. (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79:7147), 폴리마 바이러스 (Deans et al. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:1292), 또는 SV40 바이러스 (Lusky and Botchan (1981) *Nature* 293:79)로부터 유래될 수 있다.

[0199] 번역글로불린 cDNA는 항체 단백질을 인코딩하는 성숙 mRNA를 나타내는 서열만으로 구성되기 때문에, 번역글로불린 mRNA의 합성을 위하여 유전자의 전자를 조절하고, RNA의 프로세싱을 조절하는 추가적인 유전자 발현 요소들이 필요하다. 이러한 요소들은 스플라이스(splice) 시그널, 유도성 프로모터를 포함하는 전사 프로모터, 인핸서, 및 종료 시그널을 포함할 수 있다. 이러한 요소들을 포함하는 cDNA 발현 벡터는 Okayama and Berg (1983) *Mol. Cell Biol.* 3:280; Cepko et al. (1984) *Cell* 37:1053; and Kaufman (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:689에서 설명된 것들을 포함한다

[0200] 본 명세서에서 명백하게 나타나는 것과 같이, 인간 보체 성분들에 결합하는 항체들(가령, C5, C5b, 또는 C5a에 결합하는 항체들)은 병용 요법을 포함하는 치료법(가령, 보체-관련된 장애를 위한 치료법) 뿐만 아니라, 질환의 진행을 모니터링하는데 이용될 수 있다.

[0201] 본 명세서의 치료 구체예에서, 이중특이적 항체들이 고려된다. 이중특이적 항체들은 단클론 항체, 최소한 두 가지 상이한 항원에 대해 결합 특이성을 가지는 항체들로, 바람직하게는 인간 또는 인간화 항체들이다. 본 경우에서, 결합 특이성중 하나는 인간 보체 성분 C5 항원에 대한 것이며, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 결합 특이성이다.

[0202] 이중특이적 항체들을 만드는 방법은 당업계의 기술자들의 이해 범위내에 속한다. 전통적으로, 이중특이적 항체들의 재조합적 생산은 두 가지 번역글로불린 중쇄/경쇄 쌍의 공동 발현에 기초하는데, 이때 두 개의 중쇄는 상이한 특이성을 가진다(Milstein and Cuello (1983) *Nature* 305:537-539). 원하는 결합 특이성을 가진 항체 가변 도메인(항체-항원 결합 부위)이 번역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 이러한 융합은 바람직하게는 힌지, C_H2, 및 C_H3 부위의 최소한 일부분을 포함하는 번역글로불린 중쇄 불변 도메인을 가진다. 번역글로불린 중쇄 융합과 바람직하게는, 번역글로불린 경쇄를 인코딩하는 DNA는 별도의 발현 벡터로 삽입되고, 그리고 적합한 숙주 기관으로 공동-형질감염된다. 이중특이적 항체들을 만드는 현재 공지된 방법들의 더 상세한 설명은 가령, Suresh et al. (1986) *Methods in Enzymology* 121:210; PCT 공개 No. WO 96/27011; Brennan et al. (1985) *Science* 229:81; Shalaby et al., *J. Exp. Med.* (1992) 175:217-225; Kostelny et al. (1992) *J. Immunol.* 148(5):1547-1553; Hollinger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Gruber et al. (1994) *J. Immunol.* 152:5368; and Tutt et al. (1991) *J. Immunol.* 147:60.을 참고한다. 이중특이적 항체들은 또한 교차-연결된 또는 이형 콘주게이트된 항체들을 포함한다. 이형 콘주게이트 항체들은 임의의 통상적인 교차-연결 방법에 의해 만들어 질 수 있다. 적합한 교차-연결제는 당업계에 공지되어 있으며, 그리고 다수의 교차-연결 기술과 함께 U.S. 특허 제4,676,980호에서 공개되고 있다.

[0203] 재조합 세포 배양물로부터 직접적으로 이중특이적 항체 단편을 만들고 분리시키는 다양한 기술들 또한 설명되어 있다. 예를 들면, 이중특이적 항체들은 루이신 지퍼를 이용하여 생산되었다. (가령, Kostelny et al. (1992) *J. Immunol.* 148(5):1547-1553). Fos 및 Jun 단백질의 루이신 지퍼 펩티드들은 유전자 융합에 의해 두 가지 상이한 항체들의 Fab' 부분에 연결될 수 있다. 항체 동종이량체는 힌지 부분에서 환원되어, 단량체를 만들고, 다시 재-산화되어 항체 이중이량체를 만들 수 있다. 이러한 방법을 항체 동종이량체를 생산하는데 이용할 수도 있다. Hollinger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448에서 설명된 "디아바디" 기술은 이중특이적 항체 단편을 만드는 대안 기전을 제시하였다. 이단편은 동일한 쇠의 두 개 도메인 사이에 짝 이음을 허용하기에는 짧은 링커를 통하여 경쇄 가변 도메인 (VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 따라서, 한 단편의 VH 및 VL 도메인은 또 다른 단편의 상보적인 VL 및 VH 도메인과 짝을 이루게 되도록 강요되어, 두 개의 항원-결합 부위가 형성된다. 단일-쇄 Fv (scFv) 이량체를 이용한 이중특이적 항체 단편을 만드는 또 다른 전략이 보고되었다. (가령, Gruber et al. (1994) *J. Immunol.* 152:5368.) 대안으로, 항체들은 가령, Zapata et al. (1995) *Protein Eng.* 8(10):1057-1062에서 설명된 것과 같이 "선형 항체" 일 수 있다. 간략하게 설명

하면, 이러한 항체들은 항원 결합 부위 쌍을 이루는 나란한 Fd 단편들 ($V_H-C_H1-V_H-C_H1$) 쌍을 포함한다. 선형 항체들은 이중특이적 또는 단일특이적이다.

[0204] 본 명세서는 또한 Wu et al. (2007) *Nat Biotechnol* 25(11):1290-1297에서 설명된 것과 같은 4가 이중 가변 도메인 면역글로불린 (DVD-Ig) 분자와 같은 이중 특이적 항체들의 변이체 형태도 포함한다. DVD-Ig 분자는 두 가지 상이한 부모 항체들로부터 두 가지 상이한 경쇄 가변 도메인(VL)이 재조합 DNA 기술에 의해 나란하게 연결되거나 또는 짧은 링커를 통하여 연결되고, 이어서 경쇄불변 도메인이 있다. 두 가지 부모 항체들로부터 DVD-Ig 분자 분자를 만드는 방법은 가령, PCT 공개 WO 08/024188 및 WO 07/024715에서 추가로 설명되고 있으며, 이들 각 공개는 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0205] **치료 방법들**

[0206] 상기에서 설명된 조성물(가령, 여기에서 설명되는 임의의 C5 억제제 또는 이의 약제 조성물)은 그중에서도 특히 개체에서 다양한 보체-관련 장애 (가령, AP-관련된 장애 또는 CP-관련된 장애)를 치료 또는 예방하는 방법들에 유용하다. 조성물들은 투여 경로에 부분적으로 달라지는 다양한 방법들을 이용하여 개체, 가령, 인간 개체에게로 투여될 수 있다. 경로는 가령, 정맥내 주사 또는 주입 (IV), 피하 주사 (SC), 복막내 (IP), 폐안으로, 안구 안에, 또는 근육내 주사가 될 수 있다. 특정 억제제, 가령, 소분자는 개체의 구강으로 투여될 수 있다.

[0207] 가령, 국소 주입, 주사, 또는 임플란트에 의해 투여될 수 있다. 임플란트는 실리콘(sialastic) 막과 같은 막 또는 섬유를 포함하는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질이다. 임플란트는 개체에게 조성물이 지속적 또는 주기적으로 방출되는 형태일 것이다(가령, 미국 특허 출원 공개 번호 20080241223; 미국 특허 제5,501,856호; 제4,863,457호; 및 제3,710,795호; EP488401; 및 EP 430539 참고, 이들의 각 명세서는 전문이 참고문헌에 통합된다). 조성물은 가령, 확산, 침식가능한, 또는 대류성 시스템, 가령, 참투 펌프, 생분해가능한 임플란트, 전기적확산 시스템, 전기침투 시스템, 증기압 펌프, 전기용해성 펌프, 비등성 펌프, 압전기 펌프, 부식-기반 시스템, 또는 전기기계 시스템에 기초한 이식가능한 장치에 의해 개체로 운반될 수 있다.

[0208] 여기에서 설명되는 보체 억제제 (가령, 항-C5 항체와 같은 C5 억제제) 의 적합한 1회 투여량(1회 분량)(이는 보체-관련된 장애를 치료 또는 방지할 수 있는 양)은 치료되는 개체의 나이, 성별, 및 체중과 이용되는 특정 억제제 화합물을 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 동일한 개체를 치료하는데 요구되는 C5-특이적 siRNA 분자의 1회 투여량과 비교하였을 때 RA가 있는 개체를 치료하기 위하여 항-C5 항체의 상이한 1회 투여량이 요구될 수 있다. 개체에게 투여되는 1회 투여량에 영향을 주는 다른 인자들은 가령, 보체-관련된 장애의 유형 또는 중증도를 포함한다. 예를 들면, RA를 앓고 있는 개체는 AMD를 앓고 있는 개체와는 상이한 1회 투여량의 항-C5 항체 투여를 요구할 수 있다. 다른 인자들은 또한 개체가 현재 앓고 있는 또는 이전에 앓았던 기타 의학적 장애, 개체의 전반적인 건강, 개체의 유전적 성질, 식이, 투여 시간, 배출율, 약물 조합 및 개체로 투여되는 임의의 기타 추가 약물을 포함한다. 임의의 특정 개체에 대한 특정 1회 투여량 및 치료 섭생은 치료 담당의(가령, 의사 또는 간호사)의 판단에 따라 달라질 것이다.

[0209] 여기에서 설명되는 항체는 고정 투여량으로 투여되거나 또는 (mg/kg) 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 1회 분량은 조성물내의 하나 이상의 활성 항체에 대항하는 숙주의 다른 면역 반응을 감소 또는 회피하거나 또는 이에 대항하는 항체의 생산을 감소 또는 회피하도록 선택될 것이다. 한정하는 의도는 아니지만, 항체의 예시적인 1회분의 투여량은 가령, 1-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.1-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 및 1-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1-100 mg/kg, 0.5-50 mg/kg, 0.1-100 mg/kg, 0.5-25 mg/kg, 1-20 mg/kg, 및 1-10 mg/kg을 포함한다. 여기에서 설명되는 항체의 예시적인 1회분의 투여량은 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 및 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 4 mg/kg, 및 8 mg/kg을 포함하는 이에 한정되지 않는다. 추가 예시적인 1회분의 투여량 및 일정이 제시된다(가령, 표 1 및 2).

[0210] 약제 조성물은 여기에서 설명되는 보체 억제제 (가령, 항-C5 항체와 같은 C5 억제제)의 치료 유효량을 포함할 수 있다. 이러한 유효량은 투여되는 항체의 효과, 또는 하나 이상의 추가적인 활성물질(하나 이상의 물질이 이용된 경우)과 항체의 복합 효과 등에 부분적으로 근거하여 당업계의 기술자에 의해 용이하게 결정된다. 여기에서 설명되는 항체의 치료 유효량은 개인의 질환 상태, 나이, 성별 및 체중 그리고 개체에서 원하는 반응을 유도하는 항체(및 하나 이상의 추가 활성제)의 능력 가령, 최소한 하나의 조건 매개변수의 개선, 가령, 보체-관련된 장애의 최소한 한 가지 증상의 개선을 포함하는 다양한 인자들에 따라 변화될 수 있다. 예를 들면, C5a 및 C5b에 결합하는 항체의 치료 유효량은 당업계 또는 여기에서 설명되는 특정 장애 또는 특정 장애의 임의의 증상

을 억제(증중도를 감소 또는 발생을 제거) 및/또는 방지할 수 있다. 치료 유효량은 치료에 의한 유의한 효과가 조성물의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 양이다.

[0211] 여기에서 설명되는 C5 억제제(가령, 항-C5 항체)의 적합한 인간 1회 분량은 가령, 단계 I 1회 분량 단계적 확대 연구에서 추가 산정될 수 있다. 가령, *van Gorp et al. (2008) Am J Transplantation 8(8):1711-1718; Hanouska et al. (2007) Clin Cancer Res 13(2, part 1):523-531; and Hetherington et al. (2006) Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50(10): 3499-3500*를 참고한다.

[0212] 용어 “치료 유효량” 또는 “치료에 유효한 1회 분량” 또는 여기에서 사용된 유사한 용어는 원하는 생물학적 또는 의학적 반응(가령, 보체-관련된 장애의 하나 이상의 증상이 개선)을 유도할 수 있는 물질(가령, C5 억제제)의 양을 의미한다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명되는 조성물은 항-C5 항체의 치료 유효량을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명되는 조성물은 포유류 세포내에서 C5 mRNA에 특이적으로 결합하여 이의 비활성화를 촉진시키는 siRNA의 치료 유효량을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기에서 설명되는 조성물은 C5a에 특이적으로 결합하는 항체의 치료 유효량을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 조성물이 전체적으로 치료 효과가 있도록 여기에서 설명되는 임의의 항체들과 하나 이상의(가령, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개 이상)의 추가 치료제를 포함한다. 예를 들면, 조성물은 여기에서 설명되는 항-C5 항체와 면역억제제를 포함하며, 여기서 항체 및 면역억제제는 복합되었을 때 개체의 보체-관련된 장애를 치료 또는 방지하는데 치료 효과가 있는 농도로 존재한다.

[0213] 이러한 조성물의 독성 및 치료 효과는 세포 배양물 또는 실험 동물(가령, 여기에서 설명되는 임의의 보체-관련된 장애를 가진 동물 모델)에서 공지의 약제 과정에 의해 판단될 수 있다. 이러한 과정은 LD₅₀ (집단의 50%를 사망에 이르는 1회 분량) 및 ED₅₀ (집단의 50%에 치료 효과를 주는 1회 분량)를 결정하는데 이용될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 1회 분량 비율은 치료 지수이며, LD₅₀/ED₅₀ 비율로 나타낸다. 높은 치료 지수를 나타내는 보체 억제제 (가령, 항-C5 항체, 항-C5a 항체, 또는 포유류 세포에서 C5 mRNA에 결합하여 이의 비활성화를 촉진시키는 핵산과 같은 C5 억제제)가 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 조성물이 이용될 수 있지만, 질병이 있는 조직 부위로 이러한 화합물을 표적화시키고, 정상 세포에 가해질 잠재적 손상을 최소화시켜, 부작용을 줄이는 운반 시스템을 기획해야한다.

[0214] 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터를 이용하여 인간에서 이용할 수 있는 1회분의 투여량의 범위를 산정할 수 있다. 이러한 억제제의 1회분의 투여량은 일반적으로 독성이 거의 없는 또는 독성이 없는 ED₅₀을 포함하는, 억제제의 순환 농도 범위 내에 있다. 이용되는 1회분의 투여량의 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 1회분의 투여량은 이 범위 내에서 다양할 수 있다. 여기에서 설명되는 것과 같은 용도(가령, 보체-관련된 장애를 치료 또는 방지)의 C5 억제제 (가령, 항-C5 항체 또는 항-C5a 항체)의 경우, 치료 효과가 있는 1회 분량은 세포 배양 분석으로부터 우선적으로 산정될 수 있다. 세포 배양에서 결정된 것과 같이, IC₅₀ (가령, 증상을 최대로 억제하는 수준의 절반 수준으로 억제하는 테스트 화합물의 농도)를 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 얻기 위하여 동물 모델에서 1회 분량을 공식화할 수 있다. 이러한 정보를 이용하여 인간에서의 유용한 1회 분량을 좀 더 정확하게 결정할 수 있다. 혈장에서의 수준은 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피 또는 ELISA에 의해 측정될 수 있다.

[0215] 일부 구체예에서, 이러한 방법들은 보체-관련 장애의 다른 치료법과 함께 실행될 수 있다. 예를 들면, 조성물은 혈장분리반출, IVIG 요법, 혈장 주입, 또는 혈장 교체와 동시에, 이러한 시술 전 또는 시술 후에 개체로 투여될 수 있다. 가령, *Appel et al. (2005) J Am. Soc Nephrol. 16:1392-1404* 참고. 일부 구체예에서, 여기에서 설명되는 C5 억제제 (가령, 항-C5 항체 또는 항-C5a 항체)는 IVIG와 함께 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 조성물은 신장 이식과 동시에, 또는 이식 전후에 개체로 투여될 수 있다. 항-C5 항체의 예시적인 1회 투여량과 함께 분량의 기관 (가령, 신장) 또는 조직을 이식하는 예시적인 방법들이 여기에서 제시된다.

[0216] 여기에서 사용된 것과 같이, “개체”는 임의의 포유동물이다. 예를 들면, 개체는 인간 (가령, 환자), 인간이 아닌 영장류 (가령, 원숭이, 비비, 또는 침팬지), 말, 소, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피그, 게르빌루스 쥐, 햄스터, 쥐, 또는 마우스다. 일부 구체예에서, 개체는 유아 (가령, 인간의 유아)이다. 일부 구체예에서, 개체는 여성이다.

[0217] 여기에서 사용된 것과 같이, “방지를 요하는”, “치료를 요하는” 또는 “이를 필요로 하는” 개체는 적합한 의료인 (가령, 의사, 유모, 인간의 경우 간호사; 인간이 아닌 포유동물인 경우 수의사)의 판단에 따라, 주어진 치료 {가령, 보체 억제제 [가령, 포유류 세포에서 C5 mRNA에 결합하여, 이의 비활성화를 촉진하는 항-C5 항체,

항-C5a 항체 또는 핵산(가령, siRNA 또는 안티센스 핵산)과 같은 C5 억제제]를 포함하는 조성물로 치료}로부터 합당한 이익을 받을 수 있는 개체를 말한다.

[0218] 상기에서 설명된 것과 같이, 여기에서 설명되는 보체 억제제 (가령, 항-C5 항체와 같은 C5 억제제)는 가령, AP-관련된 장애 및/또는 CP-관련된 장애와 같은 다양한 보체-관련된 장애를 치료하는데 이용될 수 있다. 이러한 장애는 류마티스 관절염 (RA); 항인지질 항체 증후군; 낭창 신염; 허혈성 재관류 손상; 비전형적 용혈 요독 증후군 (aHUS); 전형적 또는 감염성 용혈 요독 증후군 (tHUS); 고밀도 침착병 (DDD); 신경척수염 (NMO); 다초점 운동신경 병증 (MMN); 다중 경색 (MS); 시력 감퇴 (가령, 노인성 시력 감퇴 (AMD)); 용혈, 상승된 간효소, 그리고 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군; 혈전성 혈소판감소성 자반증 (TTP); 자연 유산; 면역 침착이 거의 없는(Pauci-면역) 사구체 신염; 수포성 표피 박리증; 반복적 태아 손실; 그리고 외상성 뇌 손상을 포함하는 이에 한정되지 않는다. (가령, *Holers (2008) Immunological Reviews 223:300-316* 및 *Holers and Thurman (2004) Molecular Immunology 41:147-152.*) 일부 구체예에서, 보체-관련된 장애는 보체-관련된 맥관 장애, 예를 들면, 심혈관 장애, 심근염, 뇌혈관 장애, 말초 (가령, 근골격) 맥관 장애, 신동맥 장애, 장관막/장의 맥관 장애, 맥관염, Henoch-Sch자반병 신염, 전신 홍반성 루프스-관련된 맥관염, 류마티스 관절염 관련된 맥관염, 면역 복합체 맥관염, Takayasu질환, 확장성 심근병증, 당뇨병성 혈관병, Kawasaki 질환 (동맥염), 정맥 가스 색전증 (VGE), 및 스텐트 배치후 재협착증, 회전축상반제술, 및 경피경혈관심장동맥확장술 (PTCA)이다. (가령, 미국 특허 출원 공개 번호 20070172483)를 포함한다. 추가적인 보체-관련 장애는 MG, CAD, 피부근염, Graves' 질환, 아테롬성경화증, 알츠하이머 질환, 전신 염증 반응 폐혈증, 폐혈증 쇼크, 척추 손상, 사구체신염, Hashimoto 갑상선염, 타입 I 당뇨병, 건선, 수포창, AIHA, ITP, Goodpasture 증후군, Degos 질환, 항인지질 증후군 (APS), 및 대변동성 APS (CAPS)을 포함하는 이에 한정되지 않는다.

[0219] 여기에서 사용된 것과 같이, “보체-관련된 장애(가령, AP-관련된 장애 또는 CP-관련된 장애)의 발생 위험에 처한” 는 장애의 발생에 대한 하나 이상의(가령, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상) 위험 인자를 가지는 개체다. 위험 인자들은 특정 보체-관련된 장애에 따라 달라질 수 있지만, 의학 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, DDD 발병의 위험 인자들은 가령, 질병의 발생에 대한 경향, 가령, 질환의 가족력 또는 보체 인자 H (CFH), 보체 인자 H-관련된 5 (CFHR5), 및/또는 보체 성분 C3 (C3)을 인코딩하는 유전자에서 하나 이상의 돌연변이와 같은 질환 발생의 유전적 경향을 포함한다. 이러한 DDD-관련된 돌연변이 뿐만 아니라 개체가 하나 이상의 돌연변이를 가지고 있는지를 판단하는 방법들은 당업계에 공지되어 있으며, 가령, *Licht et al. (2006) Kidney Int. 70:42-50*; *Zipfel et al. (2006) “The role of complement in membranoproliferative glomerulonephritis” In: Complement and Kidney Disease, Springer, Berlin, pages 199-221*; *Ault et al. (1997) J Biol. Chem. 272:25168-75*; *Abreera-Abeleda et al. (2006) J Med. Genet 43:582-589*; *Poznansky et al. (1989) J Immunol. 143:1254-1258*; *Jansen et al. (1998) Kidney Int. 53:331-349*; and *Hegasy et al. (2002) Am J Pathol 161:2027-2034.*에서 설명하고 있다. 따라서, DDD 발병 위험에 처한 인간은 CFH를 인코딩하는 유전자에서 하나 이상의 DDD-관련된 돌연변이를 가지는 사람이거나 또는 질환 발병의 가족력을 가진 사람일 것이다.

[0220] TTP에 대한 위험 인자들은 의학 업계에 잘 공지되어 있으며, 그리고 가령, 질병 발병 경향, 가령, 질병의 가족력 또는 ADAMTS13 유전자에서 하나 이상의 돌연변이와 같은 질환 발병의 유전적 경향을 포함한다. TTP와 관련된 ADAMTS13 돌연변이는 가령, *Levy et al. (2001) Nature 413:488-494*; *Kokame et al. (2004) Semin. Hematol. 41:34-40*; *Licht et al. (2004) Kidney Int. 66:955-958*; and *Noris et al. (2005) J. Am. Soc. Nephrol. 16:1177-1183*에서 상세하게 설명되어 있다. TTP에 대한 위험 인자들은 또한 암, 세균성 감염 (가령, *Bartonella sp.* 감염), 바이러스 감염 (가령, HIV 및 Kaposi's 육종 바이러스), 임신, 또는 외과술을 포함하는 이에 한정되지 않는 TTP, 또는 TTP 재발을 촉진시키는 것으로 알려진 조건 또는 물질을 포함한다. 가령, *Avery et al. (1998) American Journal of Hematology 58:148-149* and *Tsai, supra* 참고. TTP, 또는 TTP의 재발은 가령, 티클로피딘, FK506, 코르티코스테로이드, 탐옥시펜, 또는 사이클로스포린 A (가령, *Gordon et al. (1997) Seminars in Hematology 34(2):140-147*)을 포함하는 특정 치료제(약물)의 이용과 연관된다. 이후, 이러한 TTP의 표명은 적절하다면 가령, “TTP-관련된 감염” “TTP-관련된 임신” 또는 “TTP-관련된약물” 로 지칭할 수 있다. 따라서, TTP 발병 위험에 처한 인간은 ADAMTS13 유전자에 하나 이상의 TTP 관련 돌연변이를 가지는 인간일 것이다. TTP의 재발 위험에 처한 인간은 가령, TTP를 앓았던, 감염이 있었던, 임신한 또는 외과술을 받는 인간일 것이다.

[0221] aHUS에 대한 위험 인자들은 의학 업계에 공지되어 있고, 그리고 질병의 발생에 대한 경향, 가령, 질환의 가족력 또는 보체 인자 H (CFH), 막 공인자 단백질 (MCP; CD46), C4b-결합 단백질, 보체 인자 B (CFB), 또는 보체 인

자 I (CFI)에서 하나 이상의 돌연변이와 같은 질환 발생의 유전적 경향을 포함한다(가령, *Warwicker et al. (1998) Kidney Int. 53:836-844; Richards et al. (2001) Am J Hum Genet 68:485-490; Caprioli et al. (2001) Am Soc Nephrol 12:297-307; Neuman et al. (2003) J Med Genet 40:676-681; Richards et al. (2006) Proc Natl Acad Sci USA 100:12966-12971; Fremeaux-Bacchi et al. (2005) J Am Soc Nephrol 17:2017-2025; Esparza-Gordillo et al. (2005) Hum Mol Genet 14:703-712; Goicoechea de Jorge et al. (2007) Proc Natl Acad Sci USA 104(1):240-245; Blom et al. (2008) J Immunol. 180(9):6385-91; and Fremeaux-Bacchi et al. (2004) J Medical Genet 41:e84*). (또한 *Kavanagh et al. (2006) supra* 참고) 위험 인자는 또한 가령, 스트렙토코커스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*)의 감염, 임신, 암, 항-암제에 노출(가령, 퀴닌, 미토마이신 C, 시스플라틴, 또는 블레오마이신), 면역치료제 (가령, 사이클로스포린, OKT3, 또는 인터페론)에 노출, 항-혈소판제 (가령, 티클로피딘 또는 클로피도그렐)에 노출, HIV 감염, 이식, 자가면역 질환, 및 복합된 메틸말론 산성 혈증 및 호모시스틴뇨증(cb1C)을 포함한다. 가령, *Constantinescu et al. (2004) Am J Kidney Dis 43:976-982; George (2003) Curr Opin Hematol 10:339-344; Gottschall et al. (1994) Am J Hematol 47:283-289; Valavaara et al. (1985) Cancer 55:47-50; Miralbell et al. (1996) J Clin Oncol 14:579-585; Dragon-Durey et al. (2005) J Am Soc Nephrol 16:555-63; and Becker et al. (2004) Clin Infect Dis 39:S267-S275*. 참고.

[0222] HELLP에 대한 위험 인자는 당업계에서 공지되어 있으며, 가령, 출산경험자의 임신, 25 세 이상의 어머니, 카프카스 인종(Caucasian race), 기존 임신에서 자간전증 또는 HELLP 발생, 및 불리한 임신 결과를 가진 기록을 포함한다 (가령, *Sahin et al. (2001) Nagoya Med J 44(3):145-152; Sullivan et al. (1994) Am J Obstet Gynecol 171:940-943; and Padden et al. (1999) Am Fam Physician 60(3):829-836*. 참고) 예를 들면, 첫 임신 기간 동안 자간전증이 발생한 임신한 카프카스 지방의 여인은 두 번째 임신 동안 또는 임신 후 HELLP 증후군 발생 위험에 처해있을 수 있다.

[0223] CAD에 대한 위험 인자들은 의학 업계에서 공지되어 있으며, 그리고 신형성 또는 감염 (가령, 세균성 및 바이러스 감염)을 포함하는 이에 한정되지 않는 CAD 또는 CAD 재발을 촉진시키는 것으로 알려진 질환 또는 물질을 포함한다. CAD 발생과 관련된 것으로 알려진 질환은 가령, HIV 감염 (및 AIDS), C형 감염, 미코플라즈마 뉴모니아 (*Mycoplasma pneumonia*) 감염, 입스타인-바 바이러스 (EBV) 감염, 사이토메갈로바이러스 (CMV) 감염, 풍진, 또는 감염성 단핵증을 포함한다. CAD와 관련된 신형성은 비-호지킨 림프종을 포함하는 이에 한정되지 않는다. 이후, 이러한 CAS의 표명은 가령, “CAD 관련된 감염” 또는 “CAD 관련된 신형성”으로 지칭할 수 있다. 따라서, CAD 발병 위험에 처한 인간은 가령, HIV 감염, 풍진, 또는 림프종을 가진 사람일 것이다. 가령, *Gertz (2006) Hematology 1:19-23; Horwitz et al. (1977) Blood 50:195-202; Finland and Barnes (1958) AMA Arch Intern Med 191:462-466; Wang et al. (2004) Acta Paediatr Taiwan 45:293-295; Michaux et al. (1998) Ann Hematol 76:201-204; and Chang et al. (2004) Cancer Genet CytoGenet 152:66-69* 참고.

[0224] 혈전성 미세혈관병증 (TMA)에 대한 위험 인자들은 당업계에서 공지되어 있으며, 그리고 가령, aHUS, TTP, 또는 낭창, 암, 파중성 맥관내 응고(disseminating intravascular coagulation) 및 기타 응고장애, 그리고 자간전증과 같은 TMA 관련된 기타 질환의 병력을 포함한다. 가령, *Copelovitch and Kaplan (2008) Pediatr Nephrol 23(10):1761-7* 참고.

[0225] PCH에 대한 위험 인자들은 당업계에서 공지되어 있고, 그리고 가령, PCH 또는 PCH 재발을 촉진시키는 것으로 공지된, 예를 들면, 신형성, 감염 (가령, 세균성 및 바이러스 감염), 또는 특정 면역주사(가령, 홍역 면역주사)를 포함하는 이에 한정되지 않는 질환 또는 물질을 포함한다. PCH 발생과 관련된 것으로 알려진 질환은 가령, 매독 (트레포네마 팔라디움(*Treponema palladium*) 감염), 홍역, 유행성이하선염, 인플루엔자 바이러스 감염, 수두 대상포진 바이러스 감염, 사이토메갈로바이러스 (CMV) 감염, 입스타인-바 바이러스 (EBV) 감염, 아데노바이러스 감염, parvovirus B19 감염, Coxsackie A9 감염, 헤모필러스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*) 감염, 미코플라즈마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumoniae*) 감염, 그리고클렙시엘라 뉴모니에(*Klebsiella pneumoniae*) 감염을 포함하는 이에 한정되지 않는다. 가령, *Bunch et al. (1972) Arch Dis Child 47(252):299-300; Ziman et al. (2004) Transfusion 44(8):1127-1128; Sokol et al. (1984) Acta Haematol 72(4): 245-257; Papalia et al. (2000) Br J Haematol 109(2): 328-9; Sokol et al. (1982) Acta Haematol 68(4):268-277; and Bell et al. (1973) 수혈 13(3):138-141*.참고. PCH와 관련된 신형성은 골수섬유종과 같은 충실성 및 조혈성 신형, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 이에 한정되지 않는다. 가령, *Sharara et al. (1994) South Med J. 87(3):397-9; Sivakumaran et al. (1999) Br J Haematol 105(1): 278-9; Breccia et al. (2004) Eur J Haematol 73(4):304-6; and Wynn et al. (1998) Clin Lab Haematol 20(6):373-5* 참고. 이하에서, 이러한 PCH의 표명은 적절한 경우에 가령, “PCH-관련된 감염” 또는 “PCH-관련된 신형성”이라고 지칭할 수 있다.

따라서, PCH 발병의 위험에 처한 인간은 EBV 감염 또는 림프종을 가지는 인간일 것이다.

[0226] MG의 위험 인자들은 의학 업계에 공지되어 있고, 그리고 가령, 이 질환 발병의 경향, 가령, 이 질환의 가족력 또는 가족성 MG와 같은 질환 발병에 대한 유전적 경향을 포함한다. 예를 들면, 일부 HLA 유형은 MG 발달에 대한 증가된 위험과 관련있다. MG에 대한 위험 인자들은 D-페니실아민을 포함하는 이에 한정되지 않는 특정 MG-유도성 약물을 복용 또는 이러한 약물에 노출을 포함한다. 가령, *Drosos et al. (1993) Clin Exp Rheumatol. 11(4):387-91 and Kaeser et al. (1984) Acta Neurol Scand Suppl. 100:39-47*을 참고. MG는 일시적일 수 있기 때문에, MG의 하나 이상의 증상을 이미 경험했던 개체는 재발 위험에 처할 수 있다. 따라서, G 발생 위험에 처한 인간은 D-페니실아민과 같은 MG-유도성 약물의 복용 또는 투여 경험이 있거나 및/또는 MG 가족력을 가진 인간일 것이다.

[0227] 여기에서 사용된 것과 같이, “CAPS 발생 위험에 처한” 개체는 CAPS 장애 발생에 대한 하나 이상(가령, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개 이상)의 인자를 가지는 개체다. CAPS 발생의 대략 60%는 감염과 같은 촉진성 사건이 선행된다. 따라서, CAPS에 대한 위험 인자들은 특정 암 (가령, 위암, 난소암, 림프종, 백혈병, 내막암, 선암, 및 폐암), 임신, 산욕, 이식, 원발성 APS, 류마티스 관절염 (RA), 전신 홍반성 루프스 (SLE), 외과술 (가령, 눈 외과술), 및 특정 감염을 포함하는 이에 한정되지 않는 CAPS를 촉진시키는 것으로 알려진 질환들을 포함한다. 감염은 가령, 파르보바이러스 B19 감염 및 C 형 감염을 포함한다. 이후, CAPS의 이러한 표명은 가령, “CAPS-관련된 암” “CAPS-관련된 이식” “CAPS-관련된 RA” “CAPS-관련된 감염” 또는 “CAPS-관련된 SLE” 으로 지칭될 수 있다. 가령, *Soltet et al. (2000) Haematologia (Budap) 30(4):303-311; Ideguchi et al. (2007) Lupus 16(1):59-64; Manner et al. (2008) Am J Med. Sci. 335(5):394-7; Miesbach et al. (2006) Autoimmune Rev. 6(2):94-7; Get et al. (2006) Autoimmune Rev. 6(2):85-8; Get et al. (2006) Semin. Arthritis Rheum. 35(5):322-32; Kasamon et al. (2005) Haematologia 90(3):50-53; Atherson et al. (1998) Medicine 77(3):195-207; and Canpolat et al. (2008) Clin Pediatr 47(6):593-7* 참고. 따라서, CAPS 발생 위험에 처한 인간은 CAPS와 관련된 것으로 알려진 원발성 CAPS 및/또는 암을 가진 사람일 것이다.

[0228] 상기로부터 내용으로부터 “보체-관련된 장애(가령, AP-관련된 장애 또는 CP-관련된 장애)의 발생 위험에 처한” 개체는 관심 대상 종내의 모든 개체가 아니라는 것이 명백하다.

[0229] “보체-관련된 장애를 가지는 것으로 의심되는 (가령, 대체 보체 경로-관련된 장애)” 개체는 이 질환의 하나 이상의 증상(가령, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)을 가지는 개체다. 이러한 장애의 증상들은 특정 장애에 따라 다양하지만, 의학 업계의 기술자들에게 숙지된 것들이다. 예를 들면, DDD 증상은 가령:혈뇨 및 단백뇨 중 하나 또는 둘 다; 급성 신장 증후군; 드루즈파(drusen) 발생 및/또는 시각 장애; 후천적 부분적 비정상 지방변화 및 이의 여병; 및 혈청 C3 신염 인자 (C3NeF)의 존재, C3bBb에 대한 자가항체, 대체 보체 경로의 C3 전환 효소를 포함한다(가령, *Appel et al. (2005), supra*). aHUS의 증상은 가령, 심각한 고혈압, 단백뇨, 요독증, 기면/피로, 조급증, 혈소판감소증, 미소혈관병증 용혈 빈혈, 및 신장 기능 손상(가령, 급성 신부전)을 포함한다. TTP의 증상은 가령, 작은 혈전, 혈소판감소증, 열병, ADAMTS13 금속-단백질분해효소의 낮은 발현 또는 활성, 변동성 중추신경계 이상, 신부전, 미소혈관병증 용혈 빈혈, 타박상, 자반병, 욱지기 및 구토(가령, GI 관의 허혈로 인하여 또는 중추신경계 관련으로 인하여), 심허혈로 인한 가슴 통증 및 발작, 그리고 근육 및 관절 통증을 포함한다. RA의 증상은 가령, 경직, 팽창, 피로, 빈혈, 체중감소, 열병 그리고 가끔 심한 통증을 포함할 수 있다. 류마티스 관절염의 일부 공통적인 증상은 눈을 뜬 후 한 시간 이상 지속되는 관절 경직; 특이적 손가락 또는 손목 관절의 팽창; 관절 주변 연조직의 팽창; 관절 양측 모두에서의 팽창을 포함한다. 팽창은 통증을 수반하거나 수반하지 않을 수 있고, 그리고 점진적으로 악화되거나 또는 진행되기 전 수년간 동일하게 유지될 수 있다. HELLP의 증상은 의학 업계에 공지된 것으로, 가령, 불안, 상복부 통증, 메스꺼움, 구토, 두통, 우측 상부 사분원 통증, 고혈압, 단백뇨, 침침한 시력, 위장관 출혈, 저혈당, 둔감각, 상승된 간효소/간 손상, 빈혈 (용혈 빈혈), 및 낮은 혈소판 수치를 포함하며, 이들중 임의의 것은 임신 또는 최근 임신과 복잡된다.(가령, *Tomsen (1995) Am J Obstet Gynecol 172:1876-1890; Sibai (1986) Am J Obstet Gynecol 162:311-316; and Padden (1999), supra*.)

[0230] CAPS의 증상은 의학 업계에 공지된 것으로, 가령, 다중 소혈관 폐쇄의 조직병리학적 증거; 항인지질 항체들 (항상 높은 역가로)의 존재, 맥관 혈전증, 심각한 다중기관 기능이상, 악성 고혈압, 급성 호흡 곤란 증후군, 파종 맥관내 응고, 미고맥관병증 용혈 빈혈, 연전현상 및 혈소판감소증을 포함한다. CAPS는 APS와는 구별되는데, CAPS 환자는 일반적으로 심각한 다중 기관 기능이상 또는 부전이 있으며, 실질 기관에 주로 영향을 주는 신속하게 확산되는 소혈관 허혈 및 혈전증을 특징으로 한다. 대조적으로, APS는 단일 정맥 또는 동맥의 중간 내지 큰 혈관 폐쇄와 관련된다. MG의 증상은 가령, 쉽게 피로함 및 하수증 (한쪽 눈 또는 양쪽 눈의), 복시, 부적절한

걸음걸이, 내려앉은 또는 뒤틀린 안면 표정 및 씹기, 말하기 또는 삼키기 곤란을 포함하는 다양한 근육-약화 관련된 증상을 포함한다. 일부 경우에, 개체는 호흡 근육의 부분적 또는 완전한 마비가 있을 수 있다. CAD의 증상은 가령, 통증, 발열, 창백, 빈혈, 사지로의 감소된 혈행(가령, 괴저와 함께), 및 신장 질환 또는 급성 신부전을 포함한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 증상은 차가운 기운에 노출된 후에 발생될 수 있다.

[0231] 상기 내용으로부터, “보체-관련된 장애를 가지는 것으로 의심되는” 개체는 관심 중 내의 모든 개체가 아니라는 것이 명백하다.

[0232] 일부 구체예에서, 방법들은 개체에서 보체-관련된 장애를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 이러한 장애 발달 위험에 처한 개체를 확인하는 것을 포함할 수 있다. 개체를 확인하는 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 인간 개체가 CFH, CFHR5, 또는 C3 유전자내에 DDD-관련된 돌연변이를 가지는지를 판단하는 적합한 방법들(가령, 서열화 기술 또는 서열화 기술 또는 마이크로어레이 사용)은 가령, *Licht et al. (2006) Kidney Int. 70:42-50; Zipfel et al. (2006), supra; Ault et al. (1997) J Biol. Chem. 272:25168-75; Abrera-Abeleda et al. (2006) J Med Genet 43:582-589; Poznansky et al. (1989) J Immunol. 143:1254-1258; Jansen et al. (1998) Kidney Int. 53:331-349; and Hegasy et al. (2002) Am J Pathol 161:2027-2034*에서 설명하고 있다. 특징적인 DDD-관련 조밀한 전자 침착이 존재하는지를 탐지하는 방법들 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 의학 전문인은 환자의 신장으로부터 조직 생검을 얻고, 이 조직을 전자 현미경으로 관찰할 수 있다. 의학 전문인은 또한 항-C3 항체를 이용하여 C3의 존재를 탐지하기 위하여 면역형광에 의해 조직을 검사하거나 및/또는 막조직성 사구체신염인지를 판단하기 위하여 광 현미경으로 검사할 수 있다. 가령, *Walker et al. (2007) Mod. Pathol. 20:605-616 and Habib et al. (1975) Kidney Int. 7:204-215* 참고. 일부 구체예에서, DDD를 가지는 개체의 확인은 C3NeF 존재에 대해 혈액 시료를 분석하는 것을 포함한다. C3NeF의 존재를 탐지하는 방법들은 가령, *Schwartz et al. (2001) Pediatr Allergy Immunol. 12:166-172*에서 설명하고 있다.

[0233] 일부 구체예에서, 의학 전문인은 개체의 혈청에서 증가된 보체 활성화가 있는지를 판단할 수 있다. 증가된 보체 활성화의 표시는 가령, CH50의 감소, C3의 감소, 및 C3dg/C3d의 증가를 포함한다. 가령, *Appel et al. (2005), supra* 참고. 일부 구체예에서, 의학 전문인은 드루젠 발생 증거에 대해 눈을 검사하거나 및/또는 AMD와 같은 다른 시력 병증에 대해 눈을 검사할 수 있다. 예를 들면, 의학 전문인은 암순응(dark adaptation), 망막전위도(electroretinography), 및 안구움직임측정(electrooculography)을 포함하는 이에 한정되지 않는 망막 기능 검사를 이용할 수 있다(가령, *Colville et al. (2003) Am J Kidney Dis. 42:E2-5*).

[0234] TTP를 가지는, 가지는 것으로 의심되는, 또는 발생 위험에 처한 개체를 확인하는 방법들도 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, Miyata et al.는 개체로부터 수득한 생물학적 시료에서 ADAMTS13 활성을 측정하는 다양한 분석을 설명한다(*Curr Opin Hematol (2007) 14(3):277-283*). 적합한 ADAMTS13 활성 분석, 뿐만 아니라 인간 개체에서 ADAMTS13 활성의 표현형 정상 범위가 가령, *Tsai (2003) J. Am. Soc. Nephrol 14:1072-1081; Furlan et al. (1998) New Engl J Med. 339:1578-1584; Matsumoto et al. (2004) Blood 103:1305-1310; and Mori et al. (2002) Transfusion 42:572-580*에서 설명되고 있다. 개체로부터 수득한 생물학적 시료내에서 ADAMTS13의 억제제(가령, ADAMTS13에 결합하는 자가항체들)의 존재를 탐지하는 방법들이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 환자의 혈청 시료를 TTP가 없는 개체의 혈청 시료와 혼합하여 항-ADAMTS13 항체들의 존재를 탐지할 수 있다. 또 다른 예에서, 면역글로불린 단백질을 환자 혈청으로부터 분리시키고, 그리고 항-ADAMTS13 항체가 존재하는지를 판단하는 시험관 ADAMTS13 활성 분석에 이용할 수 있다. 가령, *Dong et al. (2008) Am J Hematol. 83(10):815-817* 참고. 일부 구체예에서, TTP 발생 위험은 환자가 ADAMTS13 유전자내에 하나 이상의 돌연변이를 가지고 있는지를 평가함으로써 판단될 수 있다. ADAMTS13 유전자내에 돌연변이를 탐지하는 적합한 방법들(가령, 핵산 어레이 또는 DNA 서열화)은 당업계에 공지된 것이며, 그리고 가령, *Levy et al., supra; Kokame et al., supra; Licht et al., supra; and Noris et al., supra*에서 설명되고 있다.

[0235] 또한, aHUS를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 개체를 확인하는 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 인간 개체가 혈소판감소증, 미세혈관 용혈 빈혈, 또는 급성 신장 기능부전을 가지는지를 판단하기 위하여 실험실 테스트가 실시될 수 있다. 혈소판감소증은 다음 중 하나 이상일 경우 의료 전문의에 의해 진단될 수 있다: (i) 혈소판 수치가 150,000/ mm^3 미만(가령, 60,000/ mm^3 미만); (ii) 혈소판 생존 시간의 감소, 이것은 순환계에서 혈소판 파괴가 강화되었음을 반영함; 그리고 (iii) 말초 혈액 얼룩에서 관찰된 거대 혈소판, 이는 혈소판 생성의 2차 활성화와 일치한다. 미세혈관 용혈 빈혈은 다음 중 하나 이상일 경우 의료 전문의에 의해 진단될 수 있다: (i) 헤모글로빈 농도가 10 mg/dL 미만(가령, 6.5 mg/dL 미만); (ii) 증가된 혈청 유산염 탈수소효소(LDH) 농도 (>460 U/L); (iii) 고빌리루빈혈증, 적혈구증다증, 순환 유리 헤모글로빈, 및 낮은 또는 탐지되지 않는 혈청단백질 농도; 그리고 (iv) 음성 Coombs 테스트와 함께 말초 혈액 얼룩에서 전형적인

자육 또는 헬멧 세포와 단편화된 적혈구 세포(적혈구 조각(단편화된 적혈구 세포))의 탐지. (가령, *Kaplan et al. (1992) "Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura" Informa Health Care (ISBN 0824786637) and Zipfel (2005) "Complement and Kidney Disease" Springer (ISBN 3764371668)*)

- [0236] 보체 활성화 또는 조절이상의 척도로 C3 및 C4의 혈중 농도를 평가함으로써 aHUS를 가지는 개체를 또한 확인할 수 있다. 또한, 전술한 내용으로부터 자명한 것과 같이, CFI, CFB, CFH, 또는 MCP (supra)와 같은 aHUS와 관련된 유전자내에 하나 이상의 돌연변이를 가지는 개체를 확인함으로써 유전적 aHUS를 가지는 개체를 확인할 수 있다. 유전자내에서 돌연변이를 탐지하는 적합한 방법들은 가령, DNA 서열화 및 핵산 어레이 기술을 포함한다. (가령, *Breslin et al. (2006) Clin Am Soc Nephrol 1:88-99 and Goicoechea de Jorge et al. (2007) Proc Natl Acad Sci USA 104:240-245* 참고)
- [0237] TMA의 특징적 증상은 가령, 발열, 미세혈관 용혈 빈혈 (혈액 얼룩에 단편화된 적혈구세포), 신부전, 혈소판감소증, 및 신경성 현시를 포함한다.
- [0238] RA를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 개체를 진단하는 방법들 또한 의약 업계에서 공지되어 있다. 예를 들면, 의학 전문인은 손, 손목, 발 및 무릎의 작은 관절들을 검사하여 대칭적 본토의 염증을 확인할 수 있다. 전문의는 또한 감염 또는 통풍으로 인한 관절염을 포함하는 다른 유형의 관절 염증을 배제하기 위하여 몇 가지 테스트를 실시할 수 있다. 추가적으로, 류마티스 관절염은 환자의 혈액 순환에 비정상적 항체와 관련된다. 예를 들면, "류마티즘 인자" 라고 불리는 항체가 환자의 대략 80%에서 발견된다. 또 다른 실시예에서, 항-시트룰린 항체는 류마티스 관절염이 있는 많은 환자에 존재하고, 따라서 설명되지 않는 관절 염증을 가진 환자를 평가할 때, 류마티스 관절염 진단에 유용하다. 가령, *van Venrooij et al. (2008) Ann NY Acad Sci 1143:268-285 and Habib et al. (2007) Immunol Invest 37(8):849-857* 참고. "항핵 항체" (ANA)라고 불리우는 또 다른 항체도 류마티스 관절염을 가진 환자에서 빈번하게 발견된다. See, 가령, *Benucci et al. (2008) Clin Rheumatol 27(1):91-95; Julkunen et al. (2005) Scan J Rheumatol 34(2):122-124; and Miyawaki et al. (2005) J Rheumatol 32(8):1488-1494* 참고.
- [0239] 의학 전문인은 개체에서 RA를 진단하는데 도움이 되는 적혈구 세포 침강 속도를 검사할 수 있다. 침강 속도는 관절 염증의 조악한 척도로 이용될 수 있고, 질환이 촉발될 때는 속도가 더 빠르고, 질환이 완화될 때는 더 느리다. 신체에 존재하는 염증도를 측정하는데 이용될 수 있는 또 다른 혈액 테스트는 C-반응성 단백질이다.
- [0240] 더욱이, 관절 x-선 촬영은 류마티스 관절염을 가지는 개체를 진단하는데 이용될 수도 있다. RA가 진행될 때, x-선 촬영은 관절에서 류마티스 관절염의 전형적 골질 부식을 보여줄 수 있다. 관절 x-선 촬영은 시간의 경과에 따른 질환의 진행 및 관절 손상의 진행을 모니터하는데 유용할 것이다. 뼈 스캐닝, 방사능활성 테스트 과정은 염증이 있는 관절을 설명할 수 있다.
- [0241] HELLP을 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 개체를 확인하는 방법들은 의약 업계에 공지되어 있다. HELLP 증후군의 특징적 증상은 용혈, 상승된 간효소, 그리고 낮은 혈소판 수치를 포함한다. 따라서, 개체의 혈액에서 다양한 테스트를 실시하여, 용혈 수준, 다양한 임의의 간 효소의 농도, 그리고 혈액에서의 혈소판 수준을 결정할 수 있다. 예를 들면, 단편화된 적혈구 세포의 존재 및/또는 상승된 유리 헤모글로빈, 빌리루빈, 또는 혈청 LDH 수준은 맥관내 용혈의 지표다. 일상적 실험실 테스트를 이용하여 혈소판 수치를 결정하고, 그리고 아스파르테이트 아미노전이효소 (AST) 및 알라닌 아미노전이효소 (ALT)를 포함하는 이에 한정되지 않는 간효소의 혈액 수준을 결정할 수 있다. HELLP 증후군을 가지는 개체를 확인하는 적합한 방법들은 가령, *Sibai et al. (1993), supra; Martin et al. (1990), supra; Padden (1999), supra; and Gleicher and Buttino (1998) "Principles & Practice of Medical Therapy in Pregnancy," 3rd Edition, Appleton & Lange (ISBN 083857677X)*에서 설명된다.
- [0242] MG을 가지는 개체를 확인하는 적합한 방법들은 정량적 또는 정성적 방법일 수 있다. 예를 들면, 의학 전문인은 신체 검사를 이용하여 개체의 운동능력 상태를 검사할 수 있다. 다른 정량적 테스트는 가령, 아이스-팩 테스트를 포함하는데, 이때 개체의 눈 (눈모양의 MG의 경우)에 아이스-팩을 대고 하나 이상의 증상(가령, 하수증)이 차가운 아이스-팩에 의해 개선되는지를 판단할 수 있다(가령, *Sethi et al. (1987) Neurology 37(8):1383-1385*). 다른 테스트들은 가령, "수면 테스트" 를 포함하는데, 이것은 휴식 후 MG 증상이 개선되는 경향에 기초한다. 일부 구체예에서, 의학 전문인은 정량적 또는 반-정량적 테스트를 이용하여 개체가 MG를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처해 있는 지를 판단할 수 있다. 예를 들면, 의학 전문인은 개체로부터 수득한 혈청 시료에서 MG-관련된 자가 항체들의 존재 또는 그 양을 탐지하는 테스트를 실행할 수 있다. MG-관련된 자가항체들은 가령, 아세틸콜린 수용체 (AChR), 근육-특이적 수용체 티로신 키나제 (MuSK), 및/또는 줄무

니(striational) 단백질에 결합하고, 그리고 이들의 활성을 조절하는 항체들을 포함한다(가령, *Conti-Fine et al. (2006), supra*). 생물학적 시료내에서 MG-관련된 항체의 존재 또는 그 양을 탐지하는데 유용한 적합한 분석은 당업계에 공지된 것이며, 그리고 가령, *Hoch et al. (2001) Nat Med 7:365-368; Vincent et al. (2004) Semin Neurol. 24:125-133; McConville et al. (2004) Ann. Neurol. 55:580-584; Boneva et al. (2006) J Neuroimmunol. 177:119-131; and Romi et al. (2005) Arch Neurol. 62:442-446*에서 설명되고 있다.

[0243] MG를 진단하는 추가 방법들은 가령, 전기적진단 테스트(가령, 단일-섬유 근전도검사) 그리고 Tensilon (또는 에드로포니움) 테스트를 포함하는데, 이들은 개체에게 아세틸콜린에스테라제 억제제 에드로포니움을 주사하고, 그리고 하나 이상의 증상의 개선이 있는지에 대해 개체를 모니터링하는 것을 포함한다. 가령, *Pascuzzi (2003) Semin Neurol 23(1):83-88; Katirji et al. (2002) Neurol Clin 20:557-586; and "Guidelines in Electrodiagnostic Medicine. American Association of Electrodiagnostic Medicine," Muscle Nerve 15:229-253* 참고.

[0244] 적혈구 세포상에 I 항원에 결합하는 자가항체들의 응집이 존재하는지 또는 그 양(역가)를 탐지하는 분석을 이용하여 CAD를 가진 개체를 확인할 수 있다. 항체들은 단클론(가령, 단클론 IgM 또는 IgA) 또는 다클론 항체다. 이들 항체를 탐지하는 적합한 방법들은 가령, *Christenson and Dacie (1957) Br J Haematol 3:153-164 and Christenson et al. (1957) Br J Haematol 3:262-275*에 설명하고 있다. 하나 이상의 전혈 세포 카운트(CBC), 소변검사, 생화학물질 연구 및 Coombs 테스트를 이용하여 혈액에서 용혈을 테스트하여 CAD를 가지는 개체를 진단할 수 있다. 예를 들면, 생화학물질 연구를 이용하여 상승된 락타제 탈수소효소 수준, 콘주게이트안된 빌리루빈의 상승된 수준, 낮은 합토클루빈 수준, 및/또는 유리 혈장 헤모글로빈의 존재를 탐지하며, 이들 모두는 급성 급성 용혈의 지표다. CAD를 탐지하는데 이용될 수 있는 다른 테스트는 혈청에서 보체 수준의 탐지를 포함한다. 예를 들면, 급성 상 용혈 동안에 소비로 인하여, 측정된 혈장 보체 수준(가령, C2, C3, 및 C4)은 CAD에서 감소된다.

[0245] aHUS와 달리, 전형적(또는 감염성) HUS는 설사의 전증, 흔히 혈액이 포함된, 을 특징으로 하며, 이는 시가 독소(shiga-toxin)를 생산하는 미생물에 의한 감염으로 인한 것이다. 시가 독소 및/또는 시가 독소에 대항하는 혈청 항체들 또는 LPS가 개체의 대변에서 탐지될 때, 개체는 전형적인 HUS를 가지는 것으로 확인될 수 있다. 항-시가 독소 항체들 또는 LPS를 테스트하는 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 인간에서 시가 독소 Stx1 및 Stx2 또는 LPS에 결합하는 항체를 탐지하는 방법들은 가령, *Ludwig et al. (2001) J Clin Microbiol 39(6):2272-2279*에 기재되어 있다.

[0246] 이 질환의 증상은 의학 업계에 공지되어 있고, 그리고 가령, 통증, 발열, 창백, 황달, 두드러기성 피부 발진, 혈뇨, 혈장에 과도한 헤모글로빈 존재, 빈혈, 및 신장 질환 또는 급성 신부전을 포함한다. 일부 구체예에서, 이러한 증상은 차가운 기온에 노출된 후 발생할 수 있다.

[0247] 일부 구체예에서, 방법들은 PCH를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 개체를 확인하는 방법을 포함할 수 있다. 개체를 확인하는 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, Donath-Landsteiner 테스트를 이용하여 PCH를 가진 개체를 진단할 수 있는데, 이 분석은 개체의 혈청에 Donath-Landsteiner 항체의 존재를 탐지하는 분석이다. 이 과정은 세 가지 시료를 0°C 내지 4°C에서 항온처리하는 것을 포함한다 - (1) 개체의 혈청; (2) 정상 혈청; 그리고 (3) 개체의 혈청과 정상 혈청을 P-항원 발현 적혈구 세포와 혼합한 혼합물. 그 다음, 시료를 37°C로 가온하고, 용혈에 대해 눈으로 확인한다. Donath-Landsteiner 항체가 존재하면, 시료내 (1)과 (3)에서 용혈이 일어나야 하고시료 (2)에서는 일어나지 않아야 한다. 가령, *Funato et al. (2007) Eur J Haematol 79(5):462; Win et al. (2005) Transfus Med. 15(3):254; Sokol et al. (1998) Immunohematology 14(3):109-12; Eder (2005) Immunohematology 21(2):56-62; and Dacie et al. (1957) Br J Haematol 3:77-87* 참고. 하나 이상의 전혈 세포 카운트(CBC), 소변검사, 생화학물질 연구, 및 Coombs 테스트를 이용하여 PCH를 가지는 개체를 진단할 수 있다. 예를 들면, 생화학물질 연구는 상승된 락타제 탈수소효소 수준, 상승된 콘주게이트안된빌리루빈 수준, 낮은 합토클루빈 수준, 및/또는 유리 혈장 헤모글로빈을 탐지하는데 이용될 수 있고, 이들 모두 급성 용혈의 지표일 수 있다. PCH 탐지에 이용될 수 있는 다른 테스트들은 혈청에서 보체 수준을 탐지하는 것을 포함한다. 예를 들면, 급성 상의 용혈 동안 소비로 인하여, PCH에서 측정된 혈장 보체 수준(가령, C2, C3, 및 C4)은 감소된다. 가령, *Nordhagen et al. (1984) Acta Paediatr Scand 73(2):258-262; Lindgren et al. (1985) Transfusion 25(2):142-4; Nordhagen et al. (1991) Transfusion 31(2):190-1; and Garratty (2001) Transfusion 41(8):1073-4.*

[0248] 일부 구체예에서, 조성물을 개체에게 예방학적으로 투여하여, PCH를 방지, 재발 또는 재현을 방지할 수 있다.

예를 들면, 이미 미코플라스마(*Mycoplasma*) 감염을 겪었던 또는 PCH-관련된 신형성으로 새로 진단을 받은 개체에게 여기에서 설명하는 조성물을 투여하여 PCH를 방지, PCH의 중증도를 경감시키거나 또는 재발을 방지할 수 있다.

[0249] 일부 구체예에서, 여기에서 설명되는 C5 억제제 (가령, 항-C5 항체)를 단일요법으로 개체에 투여할 수 있다. 대안으로, 상기에서 설명한 것과 같이, 항체는 다른 치료 가령, DDD, TTP, aHUS, RA, HELLP, MG, CAD, CAPS, tHUS, Degos 질환, 또는 여기에서 설명되는 임의의 다른 보체-관련된 장애의 또 다른 치료와 병용 요법으로 개체로 투여될 수 있다. 예를 들면, 병용 요법은 개체 (가령, 인간 환자)에게 DDD를 가지는, 또는 발생 위험에 처한 개체에게 치료 효과를 제공하는 하나 이상의 추가적인 물질(가령, 항-응고제, 항-고혈압제, 또는 코르티코스테로이드)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 병용 요법은 개체 (가령, 인간 환자)에게 RA를 치료하는데 이용되는 Remicade®

와 같은 면역억제제와 C5 억제제(가령, 항-C5 항체 또는 항-C5a 항체)를 투여하하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, C5 억제제 및 하나 이상의 추가적인 활성제는 동시에 투여된다. 다른 구체예에서, C5 억제제가 먼저 투여되고, 하나 이상의 추가적인 활성제가 두 번째로 투여된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 활성제가 먼저 투여되고, C5 억제제가 두 번째로 투여된다.

[0250] 여기에서 설명되는 C5 억제제(가령, 항-C5 항체)는 기존의 또는 현재 투여된 요법을 대체 또는 보강할 수 있다. 예를 들면, 항-C5 항체로 치료할 때, 하나 이상의 추가적인 활성제의 투여는 더 낮은 수준으로 투여되거나 투여를 중단시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 기존 요법의 투여가 지속될 수 있다. 일부 구체예에서, 기존 요법은 C5 억제제 (가령, 항-C5 항체 또는 항-C5a 항체)의 수준이 치료 효과를 제공하는데 충분한 수준이 될 때까지 유지될 수 있다. 두 가지 치료가 병용하여 투여될 수 있다.

[0251] 일부 구체예에서, C5 억제제는 장기적으로 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 보체-억제제(가령, C5 억제제 또는 C5a 억제제)로 장기적으로 치료 받은 환자는 환자에게서 전신 보체 활성을 억제 또는 실질적으로 억제하는 물질의 환자 혈중 농도를 유지시키는데 충분한 투여 빈도 및 투여량으로 2주 이상(가령, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 또는 52주; 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12 개월; 또는 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 3년, 3.5년, 4년, 4.5년, 5년, 5.5년, 6년, 6.5년, 7년, 7.5년, 8년, 8.5년, 9년, 9.5년, 10년, 10.5년, 또는 12년 또는 환자의 여생 동안) 치료를 받을 수 있다. 환자에게서 전신 보체 억제를 유지하기 위하여, C5 억제제는 환자에게 1주일에 한번, 2주에 한번, 일주일에 두번, 하루에 한번, 한 달에 한번 또는 매 3주마다 한번 장기적으로 투여될 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, C5 억제제는 환자 혈액에서 모든 C5 분자당 최소한 0.7 (가령, 최소한 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이상)이 억제제(가령, 전제 항체) 분자의 농도 또는 환자의 혈액에서 모든 C5 분자당 1.5 (가령, 최소한 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이상) 단가 C5 억제제 (가령, 단일 쇠 항-C5 항체 또는 Fab 단편 of 항체) 분자의 농도로 유지하는데 유효한 투여 양 및 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 단가 항-C5 항체 (가령, 단일 쇠 항체 또는 Fab 항체 단편)는 환자의 혈액에서 모든 C5 분자당 1.5 (가령, 최소한 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이상) 단가 항-C5 항체들의 농도로 유지하는데 유효한 투여 양 및 빈도로 투여될 수 있다. 여기에서 설명된 임의의 방법의 일부 구체예에서, 항-C5 항체는 환자 혈액 ml당 항체가 40µg (가령, 41µg, 42µg, 43µg, 44µg, 45µg, 46µg, 47µg, 48µg, 49µg, 50µg, 51µg, 52µg, 53µg, 54µg, 55µg, 56µg, 57µg, 58µg, 59µg, 60µg, 61µg, 62µg, 63µg, 64µg, 65µg, 66µg, 67µg, 68µg, 69µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 110µg, 또는 120µg 이상)의 농도로 유지되는데 유효한 양 및 빈도로 환자에게 투여된다. 예시적인 장기 투여 전략이 여기에서 제시된다(가령, 표 1 및 2).

[0252] 일부 구체예에서, C5 억제제 (또는 C5a 억제제)는 하나 이상의 증상이 개선된 후에도 개체에게 투여될 수 있다. 여기에서 정의된 바와 같이, 보체-관련된 장애의 개선에 대한 개체(가령, 인간 환자)를 모니터링하는 것은 질환 매개변수의 변화, 가령, 질환의 하나 이상의 증상의 개선에 대해 개체를 평가하는 것이다. 이러한 증상은 여기에서 설명되는 보체-관련된 장애의 임의의 증상을 포함한다. 일부 구체예에서, 평가는 투여 후 최소한 1 시간, 가령, 최소한 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 또는 48 시간, 또는 최소한 1일, 2일, 4일, 10일, 13일, 20일 이상 또는 최소한 1 주, 2 주, 4 주, 10 주, 13 주, 20 주 이상 동안 실행된다. 개체는 다음의 하나 이상의 기간에 평가된다: 치료 시작 전; 치료 동안; 하나 이상의 치료 요소들이 투여된 후. 평가는 추가 치료

의 필요 여부를 평가하는 것을 포함할 수 있는데, 가령, 1회분의 투여량, 투여 빈도, 치료 기간을 변경해야 할지의 판단을 포함할 수 있다. 또한, 선택된 치료 양식을 추가 또는 누락이 필요할 지에 대한 판단, 가령, 여기에서 설명되는 보체-관련된 장애의 치료를 추가 또는 누락할 지를 판단하는 것을 포함할 수 있다.

[0253] 일부 구체예에서, 보체 억제제는 혈청 용혈 활성을 감소시켜, 20% 이하 (가령, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 또는 5%)로 유지하는데 유효한 양과 빈도로 이를 필요로 하는 환자에게 장기 투여할 수 있다. 가령, *Hill et al. (2005) Blood 106(7):2559* 참고. 일부 구체예에서, 보체 억제제는 LDH의 정상 범위의 최소한 20% (가령, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 또는 5% 이하)이내에서 혈청 유산염 탈수소효소 (LDH) 수준을 유지하는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. *Hill et al. (2005) supra*. 일부 구체예에서, 보체 억제제는 혈청 LDH 수준을 550 IU/L 미만 (가령, 540 IU/L 미만, 530 IU/L 미만, 520 IU/L 미만, 510 IU/L 미만, 500 IU/L 미만, 490 IU/L 미만, 480 IU/L 미만, 470 IU/L 미만, 450 IU/L 미만, 440 IU/L 미만, 430 IU/L 미만, 420 IU/L 미만, 410 IU/L 미만, 400 IU/L 미만, 또는 300 IU/L 미만)으로 유지시키는데 유효한 양과 빈도로 투여된다. 일부 구체예에서, C5 억제제 (가령, 에쿨리주마브와 같은 항-C5 항체) 또는 C5a 억제제 (가령, 항-C5a 항체)를 투여하면(가령, 장기 투여) 이의 정상 수준 또는 값의 하나 이상의 환자의 증상을 40% (가령, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%)로 감소시킨다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 항-C5 항체로 치료된(가령, 장기 치료된) aHUS 환자에서 상승된 혈압은 환자의 나이, 인종, 키, 체중, 성별 및 신체 건강에 대해 정상 범위의 40% 이내의 수준으로 감소될 수 있다.

[0254] 일부 구체예에서, 환자가 임상적 회복기로 진입된 후에도 보체 억제제 (가령, C5 억제제 또는 C5a 억제제)를 개체에 투여한다. 보체-관련된 장애의 임상적 회복의 판단은 의학 분야의 숙련자의 기술 범위내에 있다. 예를 들면, aHUS의 임상적 회복기의 결정 요소들은 가령, *Net al. (2009) N Engl J Med 360(5):542-544*에서 설명된다. CAPS에 대한 임상적 회복은 가령, *Manner et al. (2008) Am J Med Sci 335(5):394-397*에서 설명된다.

[0255] 명세서는 또한 동종이계 기관 또는 조직 이식을 위한 방법들을 제시한다. 이 방법은 이를 필요로 하는 환자로 기관 또는 조직을 이식하는 것을 포함하는데, 이식 전 그리고 이식 후, 환자에서 전신 보체 활성을 실질적으로 억제하는데 유효한 양과 빈도로 환자에게 C5 억제제가 투여된다. 여기에서 설명되는 것과 같이, C5 억제제 (가령, 항-C5 항체)는 환자 혈액내 C5 분자당 최소한 한 가지 C5 억제제 분자(가령, 최소한 하나의 항-C5 항체)의 농도를 유지하기 위한 양과 빈도로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 단가 항-C5 항체 (가령, 단일쇄 항체 또는 Fab 항체 단편)는 혈액내 C5 분자당 단가 항-C5 항체들의 농도를 최소한 1.5 (가령, 최소한 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7 또는 그 이상)로 유지하는데 유효한 양과 빈도로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, C5 억제제 (가령, 항-C5 항체)는 환자의 혈액내 억제제(가령, 항-C5 항체)의 농도가 최소한 40 μ g (가령, 41 μ g, 42 μ g, 43 μ g, 44 μ g, 45 μ g, 46 μ g, 47 μ g, 48 μ g, 48 μ g, 50 μ g, 51 μ g, 52 μ g, 53 μ g, 54 μ g, 55 μ g, 56 μ g, 57 μ g, 58 μ g, 59 μ g, 60 μ g, 61 μ g, 62 μ g, 63 μ g, 64 μ g, 65 μ g, 66 μ g, 67 μ g, 68 μ g, 69 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 110 μ g, 또는 120 μ g 이상)으로 유지하기 위한 농도 및 빈도로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 환자에게 기관 또는 조직을 이식하기 전 24시간 이내(가령, 23시간 이내, 22시간 이내, 21시간 이내, 20시간 이내, 19시간 이내, 18시간 이내, 17시간 이내, 16시간 이내, 15시간 이내, 14시간 이내, 13시간 이내, 12시간 이내, 11시간 이내, 10시간 이내, 9시간 이내, 8시간 이내, 7시간 이내, 6시간 이내, 5시간 이내, 4시간 이내, 3시간 이내, 또는 2시간 이내) 이내에 최소한 800mg(가령, 최소한 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체 (가령, 에쿨리주마브)를 환자에게 투여한다. 일부 구체예에서, 방법들은 이식 전, 이식 시에 기관 또는 조직에서 보체 활성화를 억제시키는 조건하에 그리고 시간 동안 제공 기관 또는 조직에 C5 억제제 (가령, 에쿨리주마브와 같은 항-C5 항체)를 접촉(가령, 적시는)시키는 것을 포함할 수 있다. 기관은 가령, 피부, 신장, 심장, 폐, 사지 (가령, 손가락 또는 발가락), 또는 간일 수 있다. 일부 구체예에서, 방법들은 이식용 기관 또는 조직을 제거하기 전, C5 억제제 (가령, 항-C5 항체)를 기증 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 이 환자는 aHUS를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처할 수 있다. 일부 구체예에서, 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 이식 후 24 시간 이내 (가령, 23시간 이내, 22시간 이내, 21시간 이내, 20시간 이내, 19시간 이내, 18시간 이내, 17시간 이내, 16시간 이내, 15시간 이내, 14시간 이내, 13시간 이내, 12시간 이내, 11시간 이내, 10시간 이내, 9시간 이내, 8시간 이내, 7시간 이내, 6시간 이내, 5시간 이내, 4시간 이내, 3시간 이내, 또는 2시간 이

내)에 환자에게 투여한다. 일부 구체예에서, 항-C5 항체를 이식 후 환자에게 장기 투여한다. 예를 들면, 항-C5 항체는 다음의 일정에 따라 최소한 9 주 (가령, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 49주, 50주, 51주, 또는 52주; 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월; 또는 1년, 1.5년, 2년, 2.5년, 3년, 3.5년, 4년, 4.5년, 5년, 5.5년, 6년, 6.5년, 7년, 7.5년, 8년, 8.5년, 9년, 9.5년, 10년, 10.5년, 또는 12년 또는 환자의 여생동안) 환자에게 투여한다: 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 기관 또는 조직 이식 후 24시간 이내; 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 이식후 4주간 1주일에 1회 분량; 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 이식후 5주차에 한번; 그리고 최소한 700mg (가령, 최소한 710mg, 720mg, 730mg, 740mg, 750mg, 760mg, 770mg, 780mg, 790mg, 800mg, 810mg, 820mg, 830mg, 840mg, 850mg, 860mg, 870mg, 880mg, 890mg, 900mg, 910mg, 920mg, 930mg, 940mg, 950mg, 960mg, 970mg, 980mg, 990mg, 1000mg, 1100mg, 또는 1200mg 이상)의 항-C5 항체를 나머지 투약 일정 동안 2주에 한 번. 바람직한 구체예에서, 처음 4회 1회 분량은 최소한 900 mg의 항체; 1200 mg은 5주차에 투여하고; 그리고 1200 mg은 장기 치료 일정의 남은 기간 동안 2주에 한번씩 항-C5 항체를 투여한다. 추가 예시적인 투여 일정은 표 1 및 2에서 제시한다.

[0256] 일부 구체예에서, 방법들은 면역억제제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 방법들에서 이용되는 적합한 면역억제제는 ATG 또는 ALG, OKT3, 다클리주마브, 바실리시마브, 코르티코스테로이드, 15-데옥시시페르구알린, 사이클로스포린, 타크로리무스, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 6-메갈캄포핀, 브레디닌, 브레퀴나르, 레플룬아미드, 사이클로포스파미드, 시로리무스, 항-CD4 단클론 항체들, CTLA4-Ig, 항-CD154 단클론 항체들, 항-LFA1 단클론 항체들, 항-LFA-3 단클론 항체들, 항-CD2 단클론 항체들, 및 항-CD45 항체들을 포함하는 이에 한정되지 않는다.

[0257] 여기에서 설명되는 방법을 이용하여 이식할 수 있는 조직 또는 기관의 유형은 가령, 심장, 신장, 폐, 췌장, 간, 맥관 조직, 눈, 각막, 수정체, 피부, 골수, 근육, 결합조직, 위장 조직, 신경 조직, 뼈, 줄기 세포, 작은섬, 연골, 간세포, 및 조혈 세포를 포함할 수 있다.

[0258] 일부 구체예에서, 이식 방법들은 수령 환자에서 이식편을 최소한 1개월 (가령, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12 개월 또는 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 또는 10년 이상) 연장시킬 것이다.

[0259] **생체의 방법.** 보체-관련된 장애 (가령, AP-관련된 장애 또는 CP-관련된 장애)를 치료 또는 방지하는 생체의 전략은 개체로부터 수득한 하나 이상의 세포에 여기에서 설명되는 보체 억제제 (가령, 항-C5 항체, 항-C5a 항체, 또는 C5 mRNA에 결합하여 비활성화를 촉진시키는 핵산(가령, siRNA))을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 형질감염 또는 형질전환시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 세포는 C5 단백질에 결합하는 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 단일 벡터로 형질감염될 수 있거나, 또는 세포는 항체의 중쇄를 인코딩하는 제 1 벡터와 항체의 경쇄를 인코딩하는 제 2 벡터로 형질감염될 수 있다.

[0260] 형질감염된 또는 형질전환된 세포는 그 다음 개체로 되돌려보낸다. 세포는 다양한 유형의 세포, 가령, 조혈 세포 (가령, 골수 세포, 대식세포, 단핵세포, 수지상 세포, T 세포, 또는 B 세포), 섬유아세포, 상피 세포, 내피 세포, 케라틴세포, 또는 근육 세포를 포함하는 이에 한정되지 않는다. 이러한 세포는 개체에서 생존하는 동안 C5 억제제 (가령, 항-C5 항체, 항-C5a 항체, 또는 핵산 (상기 언급된))의 공급원(가령, 지속적인 또는 주기적 공급원)으로 작용할 수 있다. 일부 구체예에서, 벡터 및/또는 세포는 C5 억제제의 유도성 또는 억제성 발현을 위해 설정될 수 있다(가령, *Schockett et al. (1996) Proc Natl Acad Sci USA 93: 5173-5176* 및 미국 특허 제 7,056,897호).

[0261] 바람직하게는, 세포는 개체 (자가)로부터 수득되나, 개체 (동종이체)이외의 동일 종의 다른 개체로부터 수득할

수도 있다.

[0262] 개체로부터 세포를 수득하고, 세포를 형질도입 또는 감염시키는 적합한 방법들은 분자 생물학 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 형질도입 단계는 인산칼슘염, 리포펙틴, 전기천동, 바이러스 감염 (상기 참고), 및 유전자폭격(biolistic) 유전자 전달을 포함한 생체의 유전자 요법에 이용되는 임의의 표준 수단에 의해 실행될 수 있다(가령, Sambrook et al. (supra) and Ausubel et al. (1992) "Current Protocols in Molecular Biology," Greene Publishing Associates.) 대안으로, 리포솜 또는 폴리머 미소입자들이 이용될 수 있다. 예를 들면, 코딩 서열의 발현 또는 약물 저항성 유전자의 발현을 위하여 성공적으로 형질전환된 세포가 선택될 것이다.

[0263] **키트**

[0264] 본 명세서는 또한 라벨된 용기 및 여기에서 설명되는 하나 이상의 보체 억제제를 포함하는 조성물을 함유한 제품 또는 키트를 특징으로 한다. 예를 들면, 키트는 포유류 세포 내에서 C5 mRNA에 결합하여 비활성화를 촉진하는 하나 이상의 항-C5a 항체, 항-C5 항체, 및 핵산 (가령, siRNA 또는 안티센스 핵산)을 포함할 수 있다. 라벨은 보체-관련된 장애 (가령, AP- 또는 CP-관련된 장애) 가령, DDD, aHUS, TTP, HELLP, RA, AMD, tHUS MG, CAD, PCH, CAPS, Degos 질환, 또는 여기에서 설명되는 다른 보체 경로-관련된 장애를 가지는, 가지는 것으로 의심되는 또는 발생 위험에 처한 개체(가령, 인간)에게 투여된다는 것을 나타낸다. 키트는 선택적으로 조성물을 개체에게 투여하는 수단을 포함할 수 있다. 예를 들면, 키트는 하나 이상의 주사기를 포함할 수 있다.

[0265] 일부 구체예에서, 키트는 여기에서 설명되는 것과 같은 임의의 하나 이상의 추가적인 활성제를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 키트는 하나 이상의 코르티코스테로이드, 항-고혈압제, 면역억제제, 및 항경련제를 포함할 수 있다.

[0266] 다음의 실시예는 본 발명을 설명하기 위함이나 이에 한정시키고자 하는 의도는 없다.

[0267] **실시예 1**

[0268] 의학 전문의에 의해 성인 환자(인간)가 유전적 형태의 aHUS를 가지는 것으로 확인되었다. 에쿨리주마브, 900 mg의 1회 분량을 포함하는 조성물을 환자에게 4주간 1주에 1회 투여한다. 그 다음 5주차에 환자는 최소한 1200 mg의 에쿨리주마브를 한 번 투여받고, 그 다음 2주에 한번 최소한 1200 mg의 에쿨리주마브를 투여받는다. 환자 및 의학 전문인은 초기 치료 동안 aHUS의 최소한 두 가지 공지 증상이 실질적으로 개선됨을 관찰한다. 에쿨리주마브는 의학 전문인에 의해 aHUS가 차도가 있음을 확인한 후에도 환자에게 장기적으로 투여된다.

[0269] **실시예 2**

[0270] 의학 전문의에 의해 대략 25 kg의 환자(인간)가 aHUS를 가진 것으로 확인된다. 2주간 1주일에 1회 환자에게 에쿨리주마브, 최소한 600 mg의 1회 분량을 포함하는 조성물을 투여한다. 그 다음 환자에게 3주차에 한번 최소한 600 mg의 에쿨리주마브를 투여하고, 그 이후 2주에 한번 최소한 600 mg의 에쿨리주마브를 투여한다. 환자 및 의학 전문인은 초기 치료 동안 aHUS의 최소한 두 가지 공지 증상이 실질적으로 개선됨을 관찰한다. 환자에게서 aHUS 재발을 방지하기 위하여, 에쿨리주마브는 의학 전문인에 의해 aHUS가 차도가 있음을 확인한 후에도 환자에게 장기적으로 투여된다.

[0271] **실시예 3**

[0272] 의학 전문의에 의해 대략 35 kg의 환자(인간)가 CAPS를 가진 것으로 확인된다. 2주간 1주일에 1회 환자에게 에쿨리주마브, 최소한 600 mg의 1회 분량을 포함하는 조성물을 투여한다. 그 다음 환자에게 3주차에 한번 최소한 900 mg의 에쿨리주마브를 투여하고, 그 이후 2주에 한번 최소한 900 mg의 에쿨리주마브를 투여한다. 환자 및 의학 전문인은 초기 치료 동안 CAPS의 최소한 두 가지 공지 증상이 실질적으로 개선됨을 관찰한다. 환자에게서 CAPS 재발을 방지하기 위하여 또는 재발 가능성을 실질적으로 감소시키기 위하여, 에쿨리주마브는 의학 전문인에 의해 CAPS가 차도가 있음을 확인한 후에도 환자에게 장기적으로 투여된다.

[0273] 실시예 4

[0274] 의학 전문의에 의해 대략 7 kg의 환자(인간)가 aHUS를 가진 것으로 확인된다. 환자는 aHUS의 결과로 그녀 신장에 TMA를 가진다. 1주 동안 에쿨리주마브, 최소한 300mg의 1회 분량을 포함하는 조성물을 환자에게 투여한다. 그 다음 환자에게 2번째 주 동안 1회 최소한 300 mg의 에쿨리주마브를 투여하고, 그 이후 3주마다 최소한 300 mg의 에쿨리주마브를 투여한다. 환자 및 의학 전문인은 초기 치료 동안 aHUS의 최소한 두 가지 공지 증상이 실질적으로 개선됨을 관찰한다. 의학 전문인은 또한 환자의 신장내에 TMA가 용해되어, 환자가 장기적으로 에쿨리주마브를 투여받는 동안 새로운 TMA가 발생되지 않음을 관찰한다. 환자에게서 aHUS 재발을 방지하기 위하여, 또는 재발 가능성을 실질적으로 감소시키기 위하여, 그리고 재발로 인하여 그녀의 신장에 임의의 추가 손상을 막기 위하여, 에쿨리주마브는 의학 전문인에 의해 aHUS가 차도가 있음을 확인한 후에도 환자에게 장기적으로 투여된다.

[0275] 실시예 5

[0276] 신장 이식을 요하는 환자(인간)에게 이식 수술전 24시간 이내에 에쿨리주마브, 1200 mg의 1회 분량을 정맥으로 투여한다. 동종이계 신장이 환자에게 이식된다. 신장 이식후 24시간 이내에 환자는 다시 1200 mg의 에쿨리주마브를 투여받는다. 수술 후 1회 분량의 에쿨리주마브를 투여받은 후, 4주간 1주일에 1회 환자는 900 mg의 에쿨리주마브를 투여받는다. 수술 후 1회 분량의 에쿨리주마브를 투여받은 후, 5주째에 환자는 1200 mg의 에쿨리주마브를 투여받고, 그 다음 1200 mg의 에쿨리주마브 투여를 포함하는 2주에 한번씩 투여 일정을 지속한다. 의학 전문인은 환자의 이식된 신장의 생존이 실질적으로 개선됨을 관찰한다.

[0277] 본 명세서는 이의 특이적 구체예를 참고하여 설명되지만, 당업계 숙련자는 본 명세서의 범위 및 사상을 벗어나지 않고 다양한 변화가 있을 수 있으며 등가물로 대체될 수 있음을 인지해야 한다. 추가적으로, 본 명세서의 목적, 사상 및 범위에 맞게 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 개작하도록 변형이 있을 수 있다. 이러한 모든 변형도 본 명세서의 범위내에 있다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING COMPLEMENT-ASSOCIATED DISORDERS

<130> ALXN-136-W01

<140><141> 2009-11-10

<150> 61/198,803

<151> 2008-11-10

<150> 61/199,563

<151> 2008-11-18

<150> 61/199,562

<151> 2008-11-18

<150> 61/199,569

<151> 2008-11-18

<150> 61/199,764

<151> 2008-11-19
 <150> 61/200,640
 <151> 2008-12-01
 <150> 61/200,634
 <151> 2008-12-01
 <150> 61/200,635
 <151> 2008-12-01

<150> 61/181,788
 <151> 2009-05-28
 <150> 61/228,047
 <151> 2009-07-23

<160> 26

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
 115 120 125
 His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
 130 135 140
 Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
 145 150 155 160
 Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
 165 170 175
 Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
 180 185 190
 Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
 195 200 205
 Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
 210 215 220
 Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
 225 230 235 240
 Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
 245 250 255
 Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
 260 265 270
 Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
 275 280 285
 Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
 290 295 300
 Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
 305 310 315 320
 Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
 325 330 335
 Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
 340 345 350
 Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro

Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu
 1100 1105 1110

Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys
 1115 1120 1125

Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr
 1130 1135 1140

Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile
 1145 1150 1155

Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn
 1160 1165 1170

Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu
 1175 1180 1185

Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro
 1190 1195 1200

Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val
 1205 1210 1215

Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Asn Leu Gln
 1220 1225 1230

His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val
 1235 1240 1245

Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp
 1250 1255 1260

Ile Asn Tyr Val Asn Pro Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln
 1265 1270 1275

Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala
 1280 1285 1290

Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg
 1295 1300 1305

Leu Ser Met Asp Ile Asp Val Ser Tyr Lys His Lys Gly Ala Leu
 1310 1315 1320

His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val

1325	1330	1335
Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp	Leu Ile Val Ser Thr	Gly Phe Gly
1340	1345	1350
Ser Gly Leu Ala Thr Val His	Val Thr Thr Val Val	His Lys Thr
1355	1360	1365
Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys	Ser Phe Tyr Leu Lys	Ile Asp Thr
1370	1375	1380
Gln Asp Ile Glu Ala Ser His	Tyr Arg Gly Tyr Gly	Asn Ser Asp
1385	1390	1395
Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys	Ala Ser Tyr Lys Pro	Ser Arg Glu
1400	1405	1410
Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser	His Ala Val Met Asp	Ile Ser Leu
1415	1420	1425
Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn	Glu Glu Asp Leu Lys	Ala Leu Val
1430	1435	1440
Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe	Thr Asp Tyr Gln Ile	Lys Asp Gly
1445	1450	1455
His Val Ile Leu Gln Leu Asn	Ser Ile Pro Ser Ser	Asp Phe Leu
1460	1465	1470
Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe	Glu Leu Phe Glu Val	Gly Phe Leu
1475	1480	1485
Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val	Tyr Glu Tyr His Arg	Pro Asp Lys
1490	1495	1500
Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser	Thr Ser Asn Ile Lys	Ile Gln Lys
1505	1510	1515
Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys	Lys Cys Val Glu Ala	Asp Cys Gly
1520	1525	1530
Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp	Leu Thr Ile Ser Ala	Glu Thr Arg
1535	1540	1545
Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro	Glu Ile Ala Tyr Ala	Tyr Lys Val
1550	1555	1560

Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
 1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
 1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
 1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
 1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
 1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
 1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
 1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
 1670 1675

<210> 2

<211> 1658

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg Val Gly
 1 5 10 15

Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu Ala Phe
 20 25 30

Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe Ser Tyr
 35 40 45

Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln Asn Ser
 50 55 60

Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln Asn Pro
 65 70 75 80

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

Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro Tyr Pro
 340 345 350
 Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly Gly Val
 355 360 365
 Pro Val Ile Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu Thr Ser
 370 375 380
 Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly Val Ala
 385 390 395 400
 Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu Phe Asn
 405 410 415
 Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala Arg Glu
 420 425 430
 Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr Leu Tyr
 435 440 445
 Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu His Leu
 450 455 460
 Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile Thr His
 465 470 475 480
 Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe Gly Thr
 485 490 495
 Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile Pro Val
 500 505 510
 Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr Ile Val
 515 520 525
 Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp Leu Asn
 530 535 540
 Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser Pro Asp
 545 550 555 560
 Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met Ala Thr
 565 570 575
 Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala Val Tyr

Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly Ile Cys
 835 840 845
 Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser Ser Lys
 850 855 860
 Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val Thr Phe
 865 870 875 880
 Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe Ser Leu
 885 890 895
 Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg Val Val
 900 905 910
 Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu Asp Pro
 915 920 925
 Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro Tyr Arg
 930 935 940
 Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile Leu Ser
 945 950 955 960
 Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu Ser Gln
 965 970 975
 Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala Glu Ala
 980 985 990
 Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His Tyr Leu Glu
 995 1000 1005
 Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro Leu Ile Glu
 1010 1015 1020
 Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met Leu Ser Ile
 1025 1030 1035
 Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val Trp Lys Gly
 1040 1045 1050
 Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu Arg Val Leu
 1055 1060 1065
 Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn Ser Ile Cys

1070	1075	1080
Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val	Glu Asn Tyr Gln Leu	Asp Asn Gly
1085	1090	1095
Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln	Tyr Gln Pro Ile Lys	Leu Gln Gly
1100	1105	1110
Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg	Glu Asn Ser Leu Tyr	Leu Thr Ala
1115	1120	1125
Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg	Lys Ala Phe Asp Ile	Cys Pro Leu
1130	1135	1140
Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu	Ile Lys Ala Asp Asn	Phe Leu Leu
1145	1150	1155
Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln	Ser Thr Phe Thr Leu	Ala Ile Ser
1160	1165	1170
Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly	Asp Lys Thr His Pro	Gln Phe Arg
1175	1180	1185
Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys	Arg Glu Ala Leu Val	Lys Gly Asn
1190	1195	1200
Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp	Lys Asp Asn Leu Gln	His Lys Asp
1205	1210	1215
Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly	Thr Ala Arg Met Val	Glu Thr Thr
1220	1225	1230
Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser	Leu Asn Leu Lys Asp	Ile Asn Tyr
1235	1240	1245
Val Asn Pro Val Ile Lys Trp	Leu Ser Glu Glu Gln	Arg Tyr Gly
1250	1255	1260
Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln	Asp Thr Ile Asn Ala	Ile Glu Gly
1265	1270	1275
Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu	Val Lys Gln Leu Arg	Leu Ser Met
1280	1285	1290
Asp Ile Asp Val Ser Tyr Lys	His Lys Gly Ala Leu	His Asn Tyr
1295	1300	1305

Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val Glu Val Leu
 1310 1315 1320
 Leu Asn Asp Asp Leu Ile Val Ser Thr Gly Phe Gly Ser Gly Leu
 1325 1330 1335
 Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr Ser Thr Ser
 1340 1345 1350
 Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr Gln Asp Ile
 1355 1360 1365
 Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp Tyr Lys Arg
 1370 1375 1380
 Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu Glu Ser Ser
 1385 1390 1395
 Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu Pro Thr Gly
 1400 1405 1410
 Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val Glu Gly Val
 1415 1420 1425
 Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly His Val Ile
 1430 1435 1440
 Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu Cys Val Arg
 1445 1450 1455
 Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu Ser Pro Ala
 1460 1465 1470
 Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys Gln Cys Thr
 1475 1480 1485
 Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys Val Cys Glu
 1490 1495 1500
 Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly Gln Met Gln
 1505 1510 1515
 Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg Lys Gln Thr
 1520 1525 1530
 Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val Ser Ile Thr

1535 1540 1545
 Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys Ala Thr Leu
 1550 1555 1560
 Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu Lys Asp Ser
 1565 1570 1575
 Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn Ala Glu Leu
 1580 1585 1590
 Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu Ala Leu Gln

1595 1600 1605
 Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro Leu Asp Ser
 1610 1615 1620
 Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr Cys Ser Ser
 1625 1630 1635
 Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala Glu Asp Ile
 1640 1645 1650

Phe Leu Asn Gly Cys

1655

<210> 3

<211> 999

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

50

55

60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu His Met Lys Thr Leu
 65 70 75 80

Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp Ile Asn Tyr Val Asn Pro
 580 585 590

Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr
 595 600 605

Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser
 610 615 620

Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg Leu Ser Met Asp Ile Asp Val Ser Tyr
 625 630 635 640

Lys His Lys Gly Ala Leu His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe
 645 650 655

Leu Gly Arg Pro Val Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Ile Val Ser
 660 665 670

Thr Gly Phe Gly Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val
 675 680 685

His Lys Thr Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile
 690 695 700

Asp Thr Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser
 705 710 715 720

Asp Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu
 725 730 735

Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu Pro
 740 745 750

Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val Glu Gly
 755 760 765

Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly His Val Ile
 770 775 780

Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu Cys Val Arg Phe
 785 790 795 800

Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu Ser Pro Ala Thr Phe
 805 810 815

Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys Gln Cys Thr Met Phe Tyr

820 825 830
 Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys
 835 840 845
 Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu
 850 855 860
 Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile
 865 870 875 880
 Ala Tyr Ala Tyr Lys Val Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val

885 890 895
 Phe Val Lys Tyr Lys Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu
 900 905 910
 Ala Val Ala Glu Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr
 915 920 925
 Cys Thr Asn Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly
 930 935 940
 Lys Glu Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr

945 950 955 960
 Pro Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
 965 970 975
 Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala Glu
 980 985 990
 Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
 995

<210> 4
 <211> 655
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg Val Gly
 1 5 10 15
 Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu Ala Phe
 20 25 30

Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe Ser Tyr
 35 40 45
 Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln Asn Ser
 50 55 60
 Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln Asn Pro
 65 70 75 80
 Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser Lys Ser
 85 90 95
 Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile His Thr
 100 105 110
 Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg Val Tyr
 115 120 125
 Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val Leu Thr
 130 135 140
 Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu Ile Asp
 145 150 155 160
 His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser Asn Pro
 165 170 175
 Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp Phe Ser
 180 185 190
 Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro His
 195 200 205
 Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr Lys Asn
 210 215 220
 Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr Asn Lys
 225 230 235 240
 Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg Glu Asp
 245 250 255
 Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln Asn Thr
 260 265 270
 Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu Thr Ala

Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp Leu Asn
 530 535 540
 Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser Pro Asp
 545 550 555 560
 Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met Ala Thr
 565 570 575
 Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala Val Tyr
 580 585 590
 Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe Gln Phe
 595 600 605
 Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu Asn Asn
 610 615 620
 Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn Ala Asn
 625 630 635 640
 Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile Leu

645 650 655

<210> 5

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys
 1 5 10 15

Val Glu Gly Ser Ser
 20

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Lys Ser Ser Lys Cys
 1 5

<210> 7

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Asn Phe Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr

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

65 70 75 80
 Val Leu Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly
 85 90 95
 Ser Ala Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe
 100 105 110
 His Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp
 115 120 125

<210> 8

<211> 200

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

<400> 10

Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu His Met Lys Thr Leu Leu

1 5 10 15

Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr Phe Pro Glu Ser Trp Leu

20 25 30

Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys Gln Leu Gln Phe Ala Leu

35 40 45

Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln Gly Ile Gly Ile Ser Asn

50 55 60

Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys Ala Lys Val Phe Lys Asp

65 70 75 80

Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser Val Val Arg Gly Glu Gln

85 90 95

Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr Arg Thr Ser Gly Met Gln

100 105 110

Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly Ile Cys Thr Ser Glu Ser

115 120 125

Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser Ser Lys Cys Val Arg Gln

130 135 140

Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val Thr Phe Thr Val Leu Pro

145 150 155 160

Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe Ser Leu Glu Thr Trp Phe

165 170 175

Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg Val Val Pro Glu Gly Val

180 185 190

Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr

195 200 205

Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro Tyr Arg Ile Pro Leu Asp

210 215 220

Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile Leu Ser Val Lys Gly Leu

225 230 235 240

Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu Ser Gln Glu Gly Ile Asn
 245 250 255
 Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala Glu Ala Glu Leu Met Ser
 260 265 270
 Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His
 275 280 285
 Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu Lys
 290 295 300
 Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala
 305 310 315 320
 Asp Tyr Ser Tyr Ser
 325

<210

> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Asp His Gln Gly Thr Lys Ser Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu
 1 5 10 15
 Gly

<210> 12

<211> 74

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser
 1 5 10 15
 Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu
 20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg Cys Ile
 35 40 45

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

50 55 60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln

1 5 10 15

Arg Ala Ala Arg

20

<210> 14

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu

1 5 10 15

Gln Arg

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg

1 5 10

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Val Asn Asn Asp Glu Thr

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg

1 5

<210> 18

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln

1 5 10 15

Arg Ala Ala

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln

1 5 10 15

Arg Ala

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln

1 5 10 15
 Arg

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln

1 5 10 15

<210>

> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu

1 5 10 15

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg

1 5 10 15

Ala Ala Arg

<210> 24

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala

1 5 10 15

Ala Arg

<210> 25

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg

1 5 10 15

Ala Ala Arg

<210> 26

<211> 925

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Leu His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser

1 5 10 15

Tyr Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg

20 25 30

Lys Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile

35 40 45

Gln Gly Ile Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val

50 55 60

Lys Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr

65 70 75 80

Ser Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu

Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr

885

890

895

Trp Pro Arg Asp Thr Thr Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn

900

905

910

Leu Asp Glu Phe Ala Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys

915

920

925

1