

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“MÉTODOS DE TRATAMENTO DA OFTALMOPATIA DE GRAVES USANDO ANTICORPOS ANTI-FCRN”**.

[0001] A presente divulgação reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório nº U.S. 62/756.472, depositado em 6 de novembro de 2018, que é incorporado neste documento a título de referência em sua totalidade.

[0002] O pedido instantâneo contém uma Listagem de Sequências que foi submetida eletronicamente em formato ASCII e é incorporada por meio deste a título de referência em sua totalidade. A dita cópia ASCII, criada em 30 de outubro de 2019, é denominada 15193_0002-00304_SL.txt e tem 34.216 bytes.

[0003] A presente invenção refere-se a métodos terapêuticos, usos e composições que compreendem um anticorpo anti-FcRn isolado ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga ao receptor Fc neonatal (FcRn) para prevenir, modular ou tratar a oftalmopatia de Graves. Em certos aspectos, a presente divulgação fornece métodos de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves pela administração de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo a um paciente com necessidade do mesmo. Em certos aspectos, a presente divulgação fornece composições farmacêuticas para o tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves compreendendo um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0004] Os anticorpos são proteínas imunológicas que se ligam a um antígeno específico. Na maioria dos animais, incluindo humanos e camundongos, os anticorpos são construídos a partir de cadeias polipeptídicas pesadas e leves emparelhadas e cada cadeia é composta por duas regiões distintas, denominadas regiões variáveis e constantes. As

regiões variáveis da cadeia pesada e leve mostram diversidade de sequência significativa entre os anticorpos e são responsáveis pela ligação ao antígeno-alvo. As regiões constantes mostram menos diversidade de sequência e são responsáveis pela ligação de uma série de proteínas naturais para desencadear eventos bioquímicos importantes.

[0005] Em condições normais, a meia-vida sérica média da maioria das IgG (isto é, IgG1, IgG2 e IgG4, excluindo o isotipo IgG3) é de cerca de 21 dias em humanos (Morell *et al.*, J. Clin. Invest. 49(4): 673 a 680, 1970), que é um período prolongado em relação à meia-vida sérica de outras proteínas plasmáticas. Com relação a essa meia-vida sérica prolongada de IgG, a IgG que entra nas células por endocitose pode se ligar fortemente ao receptor Fc neonatal (FcRn) em endossomos a um pH de 6,0 para evitar a via lisossomal degradativa (FcRn, um tipo de receptor Fc gama, também é referido como receptor FcRP, FcRB ou Brambell). Quando o complexo IgG-FcRn passa para a membrana plasmática, a IgG se dissocia rapidamente do FcRn na corrente sanguínea em um pH ligeiramente básico (aproximadamente 7,4). Por esse mecanismo de reciclagem mediado por receptor, FcRn efetivamente resgata o IgG da degradação em lisossomas, prolongando assim a meia-vida de IgG (Roopenian *et al.*, J. Immunol. 170: 3.528, 2003).

[0006] O FcRn foi identificado no intestino do rato neonatal, onde funciona para mediar a absorção de IgG do leite materno e facilitar o transporte de IgG para o sistema circulatório. O FcRn também foi isolado da placenta humana, onde medeia a absorção e o transporte de IgG materna para a circulação fetal. Em adultos, o FcRn é expresso em vários tecidos, incluindo tecidos epiteliais do pulmão, intestino, rim, bem como nas superfícies nasais, vaginais e da árvore biliar.

[0007] FcRn é um heterodímero não covalente que normalmente reside nos endossomos de células endoteliais e epiteliais. FcRn é um receptor ligado à membrana com três domínios alfa de cadeia pesada ($\alpha 1$,

$\alpha 2$ e $\alpha 3$) e um único domínio solúvel de $\beta 2$ -microglobulina de cadeia leve ($\beta 2m$). Estruturalmente, ele pertence a uma família de moléculas de classe 1 do complexo principal de histocompatibilidade que possuem $\beta 2m$ como uma cadeia leve comum. A cadeia FcRn tem um peso molecular de cerca de 46 kDa e é composta por um ectodomínio contendo os domínios de cadeia pesada $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$ e um domínio de cadeia leve $\beta 2m$ e possuindo uma única cadeia de açúcar, uma transmembrana de passagem única e uma cauda citoplasmática relativamente curta.

[0008] A fim de estudar as contribuições de FcRn para a homeostase de IgG, os camundongos foram projetados para fazer “knockout” de pelo menos parte dos genes que codificam as cadeias pesadas $\beta 2m$ e FcRn, de modo que as proteínas não sejam expressas. Nesses camundongos, a meia-vida sérica e as concentrações de IgG foram drasticamente reduzidas, sugerindo um mecanismo dependente de FcRn para a homeostase de IgG. Também foi sugerido que os anticorpos anti-FcRn humano podem ser gerados nesses camundongos knockout para FcRn, e que os anticorpos podem impedir a ligação de IgG a FcRn. A inibição da ligação de IgG a FcRn altera negativamente a meia-vida sérica de IgG, evitando a reciclagem de IgG.

[0009] A oftalmopatia de Graves (também conhecida como doença ocular da tireoide, orbitopatia associada à tireoide ou orbitopatia de Graves) é uma doença inflamatória caracterizada por músculos extraoculares aumentados e gordura orbital aumentada, que em casos graves, pode levar à diplopia e/ou perda de visão (Bahn e Heufelder, N. Eng. J. Med. 329: 1.468 a 1.475, 1993). A doença passa por várias fases. A partir de seu surgimento, a primeira fase ativa/inflamatória envolve o agravamento dos sinais e sintomas, que geralmente incluem inchaço e vermelhidão das pálpebras e conjuntiva, exoftalmia, visão dupla e, em casos graves, ulceração da córnea e diminuição da acuidade visual (Wiersinga, Lancet Diabetes Endocrinol. 5: 134 a 142, 2017). Essa primeira

fase geralmente é seguida por uma melhora gradual dos sinais e sintomas inflamatórios até que, eventualmente, não ocorram mais alterações. Na fase inativa final, a doença se estabiliza, mas podem permanecer anormalidades permanentes tanto na função quanto na aparência (Maheshwari e Weis, *Indian J. Ophthalmol.* 60: 87 a 90, 2012).

[0010] A patogênese da oftalmopatia de Graves está provavelmente relacionada à ativação de linfócitos T (principalmente CD4+) que invadem a órbita e liberam citocinas, geralmente em resposta à presença de autoanticorpos circulantes que se ligam e estimulam o receptor do hormônio tireoidiano (TSHR). Acredita-se que essas citocinas atuem de forma parácrina e induzam a ativação de fibroblastos devido a um aumento na produção dos glicosaminoglicanos hidrofílicos (GAGs) no tecido orbital. Acredita-se que a secreção excessiva de GAGs junto com a infiltração de linfócitos resulta em um aumento da pressão osmótica, edema de tecido significativo e oftalmopatia clínica (Menconi *et al.*, *Autoimmun. Rev.* 13: 398 a 402, 2014; Marcocci e Marinò, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 325 a 337, 2012).

[0011] Além de autoanticorpos patogênicos direcionados ao TSHR, também foi sugerido que autoanticorpos capazes de ativar a sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1R) podem contribuir para a patogênese da oftalmopatia de Graves (Pritchard *et al.*, *J. Immunol.* 170: 6.348 a 6.354, 2003). Estudos que investigam a via de sinalização do IGF-1R aumentaram a hipótese de que o IGF-1R e o TSHR formam um complexo receptor funcional na tireoide e tecido orbital e, por meio do complexo, o IGF-1R pode aumentar a sinalização do TSHR (Tsui *et al.*, *J. Immunol.* 181: 4.397 a 4.405, 2008). A natureza exata da interação entre IGF-1R e TSHR não é completamente compreendida. Alguns dados sugerem que a ativação sinérgica da secreção de hialuronano com ativação simultânea de TSHR e IGF-1R ocorre, e que

os efeitos dos anticorpos estimuladores de TSHR são apenas parcialmente bloqueados por um antagonista de IGF-1R, mas podem ser completamente bloqueados com um antagonista de TSHR (Krieger *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 100: 1.071 a 1.077, 2015). Juntos, esses dados indicam que TSHR e IGF-1R podem desempenhar um papel importante na patogênese da oftalmopatia de Graves. No entanto, apesar do progresso recente na compreensão de sua patogênese, a oftalmopatia de Graves permanece um desafio terapêutico (Miguel *et al.*, Saudi J. Ophthalmol. 32: 139 a 145, 2018). Conseqüentemente, um agente que pode bloquear ou antagonizar efetivamente a ligação de autoanticorpos anti-TSHR e/ou anti-IGF-1R ao FcRn é uma terapia promissora para a oftalmopatia de Graves.

[0012] A oftalmopatia de Graves foi classificada como uma entidade distinta da doença de Graves, que é uma doença autoimune caracterizada por hipertireoidismo com níveis baixos concomitantes de hormônio estimulador da tireoide. Apenas 25 a 50% dos pacientes com doença de Graves têm oftalmopatia de Graves clinicamente relevante. Da mesma forma, embora muitos pacientes com oftalmopatia de Graves tenham um histórico de doença de Graves com hipertireoidismo, alguns são eutireoidianos sem esse histórico ou têm hipotireoidismo causado principalmente por tireoidite de Hashimoto (Stan *et al.*, Med. Clin. North Am. 96: 311 a 328, 2012; Khoo *et al.*, Thyroid 10: 1.093 a 1.100, 2000). Portanto, a oftalmopatia de Graves pode se desenvolver independentemente da presença de hipertireoidismo. A gravidade da doença também não se correlaciona com a função da tireoide (Miguel *et al.*, Saudi J. Ophthalmol. 32: 139 a 145, 2018). Assim, é compreensível que os tratamentos para a doença de Graves e aqueles direcionados à glândula tireoide não melhorem necessariamente a oftalmopatia de Graves.

[0013] Nenhuma das terapias atualmente em uso ou sob investiga-

ção para a oftalmopatia de Graves demonstrou modificar o curso da doença ou reduzir a necessidade de reabilitação cirúrgica. Em vez disso, as opções de tratamento atuais, como glicocorticoides, moduladores imuno não esteroidais e radioterapia orbital (entre outros), muitas vezes têm efeitos colaterais pesados e demonstram eficácia apenas limitada durante a fase ativa/inflamatória da doença. Os glicocorticoides, a forma mais comum de tratamento, estão frequentemente associados a complicações e eventos colaterais graves, como hepatotoxicidade, eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares, encefalite autoimune e anormalidades nos testes hepáticos. Da mesma forma, imunomoduladores não esteroidais não específicos, como ciclosporina, azatioprina e micofenolato, suprimem o sistema imunológico como um todo e, portanto, podem ter efeitos consideráveis fora do alvo. O uso da radioterapia orbital também é limitado devido ao medo da toxicidade e ao risco de tumores induzidos por radiação. Assim, novas e melhores opções de tratamento com maior eficácia e menor toxicidade são necessárias, principalmente aquelas que mostram maior eficácia durante a fase ativa/inflamatória da doença, a fim de prevenir a ocorrência de alterações permanentes.

[0014] As terapias baseadas em anticorpos foram propostas para melhorar e substituir as opções de tratamento atuais (Wiersinga, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5: 134 a 142, 2017). Rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico contra CD20, foi sugerido como um possível substituto para corticosteroides intravenosos, mas mostrou apenas eficácia limitada em ensaios clínicos randomizados (Stan *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100: 432 a 441, 2015; Salvi *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100: 422 a 431, 2015). Teprotumumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano e um inibidor direcionado de IGF-1R, também está sendo investigado como um tratamento para a oftalmopatia de Graves (NCT01868997; NCT03298867), e recebeu as designações Break-

through Therapy, Orphan Drug e Fast Track da US Food and Drug Administration (FDA). No entanto, espera-se que o teprotumumabe atinja e previna apenas a sinalização de IGF-1R, ao passo que se acredita que tanto IGF-1R quanto TSHR contribuam para a patogênese da doença.

[0015] A presente divulgação é baseada na descoberta inesperada de que o uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que inibe não competitivamente a ligação de IgG a FcRn é uma estratégia terapêutica promissora para tratar a oftalmopatia de Graves. A presente divulgação, em várias modalidades, fornece um medicamento ou composição farmacêutica que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para o tratamento eficaz e fundamental da oftalmopatia de Graves. Além disso, em várias modalidades, a presente divulgação fornece um método de tratamento de um paciente que sofre de oftalmopatia de Graves através da administração do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, ou pela administração de uma composição farmacêutica compreendendo o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, ao paciente.

[0016] Em várias modalidades, a presente divulgação fornece um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0017] Em várias modalidades, a presente divulgação fornece um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo para uso em um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia

de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, em que o método compreende a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0018] Em várias modalidades, a presente divulgação fornece o uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo em um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0019] Em várias modalidades, a presente divulgação fornece o uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0020] Em várias modalidades, a presente divulgação fornece um kit que compreende um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e instruções para o uso do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno no tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo.

[0021] Em várias modalidades, a presente divulgação fornece uma

composição farmacêutica para uso no tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, em que a composição farmacêutica compreende um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável.

[0022] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados (por exemplo, para tratar ou prevenir a oftalmopatia de Graves), o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3). Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NO: 46; e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 48. Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um dos anticorpos ou

fragmentos de ligação ao antígeno divulgados no Pedido Internacional nº PCT/KR2015/004424 (nº da Publicação WO 2015/167293 A1), que é incorporado ao presente documento a título de referência.

[0023] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

[0024] CDR1 compreendendo uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39 e 42;

[0025] CDR2 compreendendo uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 e 43; e

[0026] CDR3 compreendendo uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41 e 44.

[0027] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

[0028] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39 e 42;

[0029] CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 e 43; e

[0030] CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41 e 44.

[0031] Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3).

[0032] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma ou mais regiões variáveis de cadeia pesada e uma ou mais regiões variáveis de cadeia leve, em que as regiões variáveis de cadeia pesada e as regiões variáveis de cadeia leve compreendem uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20.

[0033] Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

[0034] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma ou mais regiões variáveis de cadeia pesada e uma ou mais regiões variáveis de cadeia leve, em que as regiões variáveis de cadeia pesada e as regiões variáveis de cadeia leve compreendem uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2,

4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20 Em várias modalidades, as regiões variáveis de cadeia pesada e as regiões variáveis de cadeia leve compreendem uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20.

[0035] Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16.

[0036] Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a FcRn com uma K_D (constante de dissociação) de cerca de 0,01 a cerca de 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4, conforme medido por, por exemplo, ressonância de plásmon de superfície (SPR). Em várias modalidades, a K_D é medida por ressonância de plásmon de superfície (por exemplo, ressonância de plásmon de superfície imobilizada por FcRn humano). Em várias modalidades, a K_D é medida por ressonância de plásmon de superfície imobilizada por FcRn humano.

[0037] Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é qualquer um dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno divulgados ou incorporados neste documento a título de referência.

[0038] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via subcutânea. Em várias mo-

dalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma ou mais injeções subcutâneas. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica está contido em uma seringa antes da administração. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma única (ou seja, uma) injeção subcutânea. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como duas injeções subcutâneas consecutivas. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma dose fixa.

[0039] Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana durante 6 a 76 semanas, ou qualquer período de tempo nesse intervalo. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana por pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana por pelo menos 76 semanas ou mais. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves ou uma parte dela. Em várias modalidades, a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves geralmente compreende a piora de um ou mais sinais e sintomas em um paciente, por exemplo, inchaço e vermelhidão das pálpebras e conjuntiva, exoftalmia, visão dupla, ulceração da córnea e/ou diminuição da acuidade

da visão. Em várias modalidades, a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves tem uma duração de cerca de 2 a cerca de 3 anos, e o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ou uma parte dela. Em várias modalidades, a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves é inferior a cerca de 2 anos (por exemplo, cerca de 1,5 ano ou menos, cerca de 1 ano ou menos, etc.), e o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ou parte dela. Em várias modalidades, a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves é de mais de cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 3,5 anos ou mais, cerca de 4 anos ou mais, etc.), e o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ou parte dela. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para apenas uma parte da fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana até o suficiente para tratar, prevenir, reduzir a gravidade, atrasar o aparecimento e/ou reduzir o risco de ocorrência de um ou mais sintomas da oftalmopatia de Graves.

[0040] Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas (quinzenalmente). Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por 6 a 76 semanas, ou qualquer período de tempo nesse intervalo. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas,

pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 76 semanas ou mais. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves, ou uma parte dela. Em várias modalidades, a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves tem uma duração de cerca de 2 a cerca de 3 anos, e o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para a fase toda ou uma porção dela. Em várias modalidades, a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves é inferior a cerca de 2 anos (por exemplo, cerca de 1,5 ano ou menos, cerca de 1 ano ou menos, etc.), e o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ou parte dela. Em várias modalidades, a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves é de mais de cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 3,5 anos ou mais, cerca de 4 anos ou mais, etc.), e o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ou parte dela. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para apenas uma parte da fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas até o suficiente para tratar, prevenir, reduzir a gravidade, atrasar o aparecimento e/ou reduzir o risco de ocorrência de um ou mais sintomas de oftalmopatia de Graves.

[0041] Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao

antígeno ou composição farmacêutica é autoadministrado pelo paciente. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é autoadministrado pelo paciente em casa. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por um médico assistente. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado sozinho, ou seja, como um único agente. Em várias modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0042] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg, 300 a 400 mg, cerca de 400 a 500 mg ou cerca de 500 a 600 mg. Em várias modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg, 300 a 400 mg, cerca de 400 a 500 mg ou cerca de 500 a 600 mg administrados uma vez por semana. Em várias modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg administrados uma vez por semana. Em várias modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 255 mg administrados uma vez por semana. Em várias modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 300 a 400 mg administrados uma vez por semana. Em várias modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 340 mg administrados uma vez por semana.

[0043] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou

fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 550 a 650 mg, cerca de 650 a 750 mg ou cerca de 750 a 850 mg. Em várias modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 550 a 650 mg, cerca de 650 a 750 mg ou cerca de 750 a 850 mg administrados uma vez por semana. Em várias modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 650 a 750 mg administrados uma vez por semana. Em várias modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 680 mg administrados uma vez por semana.

[0044] Em várias modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é pelo menos uma dose de cerca de 550 a 850 mg (por exemplo, cerca de 680 mg), seguida por pelo menos uma dose de cerca de 300 a 600 mg (por exemplo, cerca de 340 mg). Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 550 a 850 mg é administrada por via subcutânea. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 550 a 850 mg é administrada como duas injeções subcutâneas consecutivas. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 550 a 850 mg é administrada por via intravenosa. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 550 a 850 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 550 a 850 mg é de cerca de 3 doses. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 300 a 600 mg é administrada por via subcutânea. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 300 a 600 mg é administrada como uma injeção subcutânea. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 300 a 600 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 300

a 600 mg é de cerca de 3 doses. Em várias modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de 3 doses de cerca de 550 a 850 mg por dose, seguida por 3 doses de cerca de 300 a 600 mg por dose.

[0045] Em várias modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é pelo menos uma dose de cerca de 680 mg, seguida por pelo menos uma dose de cerca de 340 mg. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via subcutânea. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada como duas injeções subcutâneas consecutivas. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via intravenosa. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é de cerca de 3 doses. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada por via subcutânea. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada como uma injeção subcutânea. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses. Em várias modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é de cerca de 3 doses. Em várias modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de 3 doses de 680 mg por dose, seguida por 3 doses de 340 mg por dose.

[0046] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, o tratamento com um anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno reduz o nível de pelo menos um autoanticorpo

e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG) no paciente e/ou em uma amostra do paciente. Em várias modalidades, pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG) compreende IgG anti-TSHR e/ou IgG anti-IGF-1R. Em várias modalidades, o tratamento reduz o nível de IgG anti-TSHR no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%. Em várias modalidades, o tratamento reduz o nível de IgG anti-IGF-1R no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%. Em várias modalidades, o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente. Em várias modalidades, o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0047] A **Figura 1** mostra os resultados da análise da expressão de anticorpos em células CHO-S e análise das proteínas de anticorpo HL161A, HL161B, HL161C e HL161D, obtidas por purificação de proteína A, em gel SDS-PAGE sob uma condição reduzida ou não reduzida. Sob uma condição não reduzida, cada um dos anticorpos HL161 tinha uma estrutura de tipo IgG1 humana inteira com um tamanho de cerca de 160 kDa, e sob uma condição reduzida, a cadeia pesada tinha um tamanho de cerca de 55 kDa e a cadeia leve tinha um tamanho de cerca de 25 kDa. Na **Figura 1**, a faixa 1 representa um marcador de peso molecular (MW), a faixa 2 representa 2 µg de anticorpo não reduzido (*tratado com NEM) e a faixa 3 representa 2 µg de anticorpo reduzido.

[0048] A **Figura 2A** a **Figura 2H** mostram os resultados da análise realizada usando um sistema de ressonância de plásmon de superfície

(SPR) a fim de determinar a dissociação cinética (K_D) de quatro anticorpos (HL161A, HL161B, HL161C e HL161D) que se ligam a FcRn. Os resultados nas Figuras 2A a 2H foram obtidos analisando a interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161A, HL161B, HL161C ou HL161D em pH 6,0 e pH 7,4 usando um chip Proteon GLC e um sistema Proteon XPR36 (Bio-Rad).

[0049] A **Figura 2A** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161A em pH 6,0.

[0050] A **Figura 2B** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161A em pH 7,4.

[0051] A **Figura 2C** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161B em pH 6,0.

[0052] A **Figura 2D** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161B em pH 7,4.

[0053] A **Figura 2E** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161C em pH 6,0.

[0054] A **Figura 2F** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161C em pH 7,4.

[0055] A **Figura 2G** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161D em pH 6,0.

[0056] A **Figura 2H** mostra os resultados da análise da interação entre FcRn humano e o anticorpo HL161D em pH 7,4.

[0057] A **Figura 3** mostra a capacidade de dois anticorpos selecionados para se ligarem à superfície celular e mostra os resultados obtidos tratando células HEK293 superexpressando FcRn humano com anticorpos HL161A e HL161B selecionados que se ligam a FcRn humano presente na superfície celular e analisando os anticorpos que se ligam à superfície celular em pH 6,0 e pH 7,4. A ligação de cada um dos anticorpos HL161A e HL161B ao FcRn humano foi expressa como um valor

MFI obtido pela realização de classificador de células ativadas por fluorescência (FACS) usando anticorpo de cabra anti-humano marcado com Alexa488 após o tratamento de células com cada anticorpo em pHs variáveis.

[0058] A **Figura 4** mostra os resultados da análise da capacidade de bloquear a ligação de IgG humana a células que expressam FcRn humano em pH 6,0, e mostra os resultados de observar se dois anticorpos selecionados que se ligam a FcRn humano de superfície celular podem bloquear a ligação de IgG humana a FcRn humano, no nível celular. Um perfil da capacidade de bloquear a ligação de IgG humana marcada com Alexa488 a FcRn humano foi obtido diluindo cada um dos anticorpos HL161A e HL161B, confirmados para se ligarem a células HEK293 com superexpressão de FcRn humano, em série 4 vezes a partir de 200 nM.

[0059] A **Figura 5A** e **Figura 5B** mostram os resultados da análise dos efeitos dos anticorpos HL161A e HL161B, selecionados a partir de Tg32 de camundongo transgênico que expressa FcRn humano (hFcRn+/+, h β 2m+/+, mFcRn-/-, m β 2m-/-), no catabolismo de hIgG1. Na 0 hora, 5 mg/kg de biotina-hIgG e 495 mg/kg de IgG humana foram administrados por via intraperitoneal para saturar IgG *in vivo*. Em relação à administração do fármaco, 24, 48, 72 e 96 horas após a administração de biotina-IgG, IgG1, HL161A, HL161B ou PBS foi injetado intraperitonealmente em doses de 5, 10 e 20 mg/kg uma vez ao dia. A coleta de amostra foi realizada em 24, 48, 72, 96, 120 e 168 horas após a administração de biotina-IgG. Às 24, 48, 72 e 96 horas, o sangue foi coletado antes da administração do fármaco, e a quantidade restante de biotina-IgG foi analisada por um método de ELISA. Os resultados foram expressos como a razão da quantidade restante em cada ponto de tempo para 100% para a quantidade restante na amostra de sangue coletada em 24 horas.

[0060] A **Figura 6A** a **Figura 6C** mostram os resultados da análise da alteração no nível sanguíneo de IgG de macaco causada pela administração de dois anticorpos (HL161A e HL161B) em macacos-cinomolgos com uma homologia de sequência de 96% em relação ao FcRn humano. Cada um dos anticorpos HL161A e HL161B foi administrado por via intravenosa em macacos-cinomolgos em doses de 5 mg/kg e 20 mg/kg uma vez por dia.

[0061] A **Figura 6A** mostra os efeitos de redução de IgG no soro dos anticorpos HL161A e HL161B em concentrações variáveis de anticorpos.

[0062] A **Figura 6B** mostra os efeitos de redução de IgG no soro de anticorpos HL161A e HL161B (concentração: (5 mg/kg) em indivíduos de macaco).

[0063] A **Figura 6C** mostra os efeitos de redução de IgG no soro de anticorpos HL161A e HL161B (concentração: (20 mg/kg) em indivíduos de macaco).

[0064] A **Figura 7A** e **Figura 7B** mostram os resultados da análise dos perfis farmacocinéticos de HL161A e HL161B em um experimento realizado usando macacos-cinomolgos.

[0065] A **Figura 8A** a **Figura 8C** mostram os resultados da análise das mudanças nos níveis sanguíneos de IgM, IgA de macaco e albumina causada pela administração de anticorpos HL161A e HL161B em um experimento realizado usando macacos-cinomolgos.

[0066] A **Figura 8A** mostra uma mudança no nível de IgM sérica de macacos.

[0067] A **Figura 8B** mostra uma mudança no nível de IgA sérica de macacos.

[0068] A **Figura 8C** mostra uma mudança no nível de albumina sérica de macacos.

[0069] A **Figura 9** mostra o projeto de estudo de um estudo aberto

de inserção dos padrões de cuidados para avaliar a segurança e tolerabilidade de RVT-1401 (HL161BKN) em pacientes com oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave. Os pacientes com diagnóstico de oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave com evidência de IgG anti-TSHR são tratados com doses subcutâneas uma vez por semana de RVT-1401 (680 mg por 2 semanas, seguido de 340 mg por 4 semanas).

[0070] A **Figura 10** mostra o desenho do estudo de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de inserção dos padrões de cuidados para avaliar a eficácia e segurança de RVT-1401 (HL161BKN) em pacientes com oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave. Pacientes com diagnóstico de oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave com evidência de IgG anti-TSHR são randomizados (2:2:1:2) e tratados com doses subcutâneas uma vez por semana de RVT-1401 (680 mg, 340 mg ou 255 mg) por 12 semanas ou placebo por 12 semanas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0071] A fim de que a divulgação possa ser mais facilmente compreendida, certos termos são definidos ao longo da descrição detalhada. A menos que definido de outra forma neste documento, todos os termos científicos e técnicos usados juntamente com a presente divulgação têm o mesmo significado como comumente entendido por aqueles indivíduos de conhecimento comum na técnica. Todas as referências citadas neste documento também são incorporadas a título de referência na sua totalidade. Na medida em que uma referência citada entre em conflito com a divulgação aqui, o relatório descritivo deve prevalecer.

[0072] Como usado aqui, as formas singulares de uma palavra também incluem a forma plural, a menos que o contexto dite claramente o contrário; como exemplos, os termos "um", "uma" e "o/a" são entendidos no singular ou no plural. A título de exemplo, "um elemento" significa um ou mais elementos. O termo "ou" deve significar "e/ou", a menos que o

contexto específico indique o contrário. Todos os intervalos incluem os pontos terminais e todos os pontos intermediários, a menos que o contexto específico indique o contrário.

[0073] Em algumas modalidades, a presente divulgação é direcionada a um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves pela administração de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, ou pela administração de uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo anti-FcRn ou um antígeno fragmento de ligação do mesmo e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, a um paciente em necessidade de tratamento. Em algumas modalidades, a presente divulgação é direcionada a um uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo em um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves e/ou na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves, através da administração do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno, ou pela administração de uma composição farmacêutica compreendendo o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, a um paciente em necessidade de tratamento. As composições farmacêuticas compreendendo um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável também são divulgadas e são úteis nos métodos terapêuticos e usos aqui descritos.

[0074] Tal como aqui utilizado, o termo "tratar" e seus cognatos se referem a uma melhoria de uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, oftalmopatia de Graves), ou pelo menos um sintoma discernível do mesmo (por exemplo, qualquer um ou mais dos sinais e sintomas descritos aqui). O termo "tratar" abrange, mas não está limitado a tratamento completo ou melhora completa de um ou mais sintomas da oftalmopatia de Graves. Em algumas modalidades, "tratar" se refere a pelo

menos uma melhoria parcial de pelo menos um parâmetro físico mensurável, não necessariamente discernível pelo paciente, por exemplo, uma redução no nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG, por exemplo, IgG anti-TSHR e/ou IgG anti-IGF-1R) e/ou o nível sérico de IgG total. Em algumas modalidades, "tratar" se refere à inibição da progressão de uma doença, distúrbio ou condição, seja fisicamente (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico) ou ambos. Em algumas modalidades, "tratar" se refere a retardar a progressão ou reverter a progressão de uma doença, distúrbio ou condição. Conforme usado neste documento, "tratar" e seus cognatos também abrangem atrasar o aparecimento ou reduzir o risco de adquirir uma determinada doença, distúrbio ou condição. Os anticorpos, fragmentos de ligação ao antígeno e composições farmacêuticas aqui divulgados também podem ser usados na prevenção ou profilaxia de uma doença, distúrbio ou condição. Por exemplo, um método profilático pode compreender a administração a um indivíduo em risco de desenvolver a doença, distúrbio ou condição (por exemplo, oftalmopatia de Graves) um anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica divulgada neste documento para prevenir ou reduzir as chances de desenvolvimento da doença, distúrbio ou condição, ou pelo menos um sintoma discernível dos mesmos. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é a oftalmopatia de Graves.

[0075] Os termos "indivíduo" e "paciente" são usados indistintamente neste documento para se referir a qualquer animal humano ou não humano. Animais não humanos incluem todos os vertebrados (por exemplo, mamíferos e não mamíferos), como qualquer mamífero. Exemplos não limitativos de mamíferos incluem humanos, camundongos, ratos, coelhos, cães, macacos e porcos. Em várias modalidades, o

indivíduo é um humano. Em várias modalidades, o indivíduo é um humano com ou suspeito de ter oftalmopatia de Graves.

[0076] Tal como aqui utilizado, os termos “oftalmopatia de Graves”, “orbitopatia de Graves”, “orbitopatia associada à tireoide”, e “doença do olho da tireoide” são usados indistintamente para se referir à inflamação autoimune dos músculos extraoculares e gordura orbital ou tecido conjuntivo. Os sinais e sintomas da oftalmopatia de Graves geralmente envolvem, mas não estão limitados a músculos extraoculares inchados e expansão da gordura orbital e do tecido conjuntivo, e incluem inchaço e vermelhidão das pálpebras e conjuntiva, exoftalmia, visão dupla e, em casos graves, ulceração da córnea e diminuição da acuidade visual. O grau de gravidade da oftalmopatia de Graves pode ser classificado como leve, moderado a grave ou com risco de visão, após avaliação quantitativa da largura da abertura da pálpebra, medição de proptose, escore de diplopia (1 = intermitente [isto é, quando cansado ou ao despertar]; 2 = inconstante [ou seja, apenas nos extremos do olhar fixo]; 3 = constante), graus de abdução no movimento do músculo ocular, exame da córnea em busca de evidências de ceratite de exposição ou ulceração e avaliação da função do nervo óptico (Bartalena *et al.*, *Thyroid* 18: 333 a 346, 2008). A atividade da oftalmopatia de Graves pode ser graduada usando um escore de atividade clínica (CAS) que varia de 0 a 7 ou de 0 a 10 e prevê a resposta a terapias anti-inflamatórias (Mourits *et al.*, *Br. J. Ophthalmol.* 73: 639 a 644, 1989; Mourits *et al.*, *Clin. Endocrinol.* 47: 9 a 14, 1997). A avaliação clínica da oftalmopatia de Graves também pode incluir a avaliação do impacto da doença na qualidade de vida (QV) do paciente. Foi demonstrado que a qualidade de vida é prejudicada na oftalmopatia de Graves, com a saúde física e mental sendo adversamente afetada. Geralmente, os pacientes têm uma autoimagem pior, mais distúrbios do sono e um funcionamento social e profissional mais prejudicado que os controles (Yeatts, *Trans Am.*

Ophthalmol. Soc. 103: 368 a 411, 2005). Vários questionários de QV foram desenvolvidos e validados para uso em pacientes com oftalmopatia de Graves (Terwee *et al.*, Br. J. Ophthalmol. 82: 773 a 739, 1998; Terwee *et al.*, Clin. Endocrinol. 54: 391 a 398, 2001).

[0077] Em algumas modalidades, um paciente em necessidade de tratamento para oftalmopatia de Graves tem (1) CAS ≥ 4 para olho afetado mais gravemente; (2) doença ativa moderada a grave; (3) início da doença ocular ativa dentro de 9 meses; e/ou (4) autoanticorpos detectáveis (por exemplo, IgG anti-TSHR, IgG anti-IGF-1R ou ambos). Em algumas modalidades, um paciente com necessidade de tratamento para oftalmopatia de Graves é soronegativo, ou seja, não tem autoanticorpos detectáveis contra TSHR, IGF-1R ou ambos, mas pode se beneficiar do tratamento com um anticorpo anti-FcRn, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica aqui descrita, conforme avaliado pelo médico responsável pelo tratamento. Em algumas modalidades, um paciente que necessita de tratamento para oftalmopatia de Graves tem doença ativa moderada a grave e ainda não foi tratado com radiação ou terapia cirúrgica. Em algumas modalidades, a doença ativa moderada a grave é definida por parâmetros clínicos, por exemplo, retração da pálpebra (≥ 2 mm), exoftalmia (≥ 3 mm), diplopia e/ou envolvimento moderado a grave dos tecidos moles.

[0078] Uma modalidade é um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[0079] Outra modalidade é um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo para uso em um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, em que o método compreende a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0080] Outra modalidade é um uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo em um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0081] Outra modalidade é um uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0082] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados,

[0083] um anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno

atua como um inibidor não competitivo de IgG na ligação a FcRn. Em várias modalidades, a ligação do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno ao FcRn inibe a ligação de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico ao FcRn. Em várias modalidades, tal inibição promove a depuração (ou seja, a remoção) do pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico do corpo do indivíduo. Em várias modalidades, tal inibição reduz a meia-vida do pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico. Em várias modalidades, tal inibição reduz o nível do pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico no indivíduo e/ou em uma amostra do indivíduo. Em várias modalidades, uma redução no nível do pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico resulta em e/ou se correlaciona com uma melhora em pelo menos um parâmetro clínico de uma doença, distúrbio ou condição (por exemplo, oftalmopatia de Graves).

[0084] Conforme usado neste documento, o termo "autoanticorpo" se refere a um anticorpo produzido pelo sistema imunológico de um organismo que é direcionado contra uma ou mais das próprias proteínas, tecidos e/ou órgãos do organismo. Por exemplo, um ou mais autoanticorpos podem ser produzidos pelo sistema imunológico de um paciente humano quando ele não consegue distinguir entre "próprio" e "não próprio". Em algumas modalidades, o autoanticorpo é um anticorpo patogênico (por exemplo, uma IgG patogênica, por exemplo, uma IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 patogênica). O termo "anticorpo patogênico", tal como aqui utilizado, se refere a um anticorpo (por exemplo, um autoanticorpo) que contribui para a patogênese e/ou causa uma ou mais doenças, distúrbios ou condições (por exemplo, oftalmopatia de Graves. Exemplos de tais anticorpos incluem, mas sem limitação a anticorpos antiplaquetários, anticorpos antiacetilcolina, anticorpos anti-ácido nucleico, anticorpos antifosfolipídeos, anticorpos anticolágenos, anticor-

pos antigangliósidos e anticorpos antidesmogleína. Em várias modalidades, o anticorpo patogênico é uma IgG patogênica (por exemplo, uma IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 patogênica). Em várias modalidades, o anticorpo patogênico e/ou IgG patogênica é IgG anti-TSHR. Em várias modalidades, o anticorpo patogênico e/ou IgG patogênica é IgG anti-IGF-1R. Em várias modalidades, o anticorpo patogênico e/ou IgG patogênico é uma combinação de IgG anti-TSHR e IgG anti-IGF-1R.

[0085] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados,

[0086] um anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode inibir não competitivamente a ligação de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG) a FcRn em pH fisiológico (ou seja, pH 7,0 a 7,4). Sem desejar estar limitado pela teoria, acredita-se que FcRn se liga ao seu ligante (isto é, IgG) e não mostra substancialmente afinidade por IgG em pH fisiológico em vez de pH ácido. Assim, em várias modalidades, em pH fisiológico, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode atuar como um inibidor não competitivo da ligação de IgG a FcRn e a ligação do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno a FcRn não é influenciado pela presença de IgG. Assim, em várias modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga especificamente a FcRn não competitivamente com IgG de uma maneira independente de pH tem uma vantagem sobre os inibidores competitivos convencionais (ou seja, anticorpos que se ligam a FcRn competitivamente com IgG), em que pode fornecer efeitos terapêuticos ou profiláticos mesmo em concentrações significativamente baixas pela sinalização de IgG mediada por FcRn. Além disso, em várias modalidades, no procedimento de migração intracelular em um estado ligado a FcRn, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode manter sua ligação a FcRn com uma afinidade maior do que IgG no

sangue. Assim, em várias modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode inibir a ligação de IgG a FcRn mesmo em endossomos que são ambientes de pH ácido nos quais IgG pode se ligar a FcRn, promovendo assim a eliminação de IgG. Em várias modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é RVT-1401 (também referido aqui como HL161BKN). Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é RVT-1401 ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende três sequências de aminoácidos de CDR de cadeia pesada de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), SEQ ID NO: 28 (HCDR2), SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e três sequências de aminoácidos de CDR de cadeia leve de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), SEQ ID NO: 31 (LCDR2), SEQ ID NO: 32 (LCDR3). Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada de SEQ ID NO: 6; e uma sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve da SEQ ID NO: 16. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NO: 46; e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 48.

[0087] A "afinidade" de ligação se refere à força de interação entre o anticorpo e o antígeno em sítios antigênicos únicos. Dentro de cada sítio antigênico, a região variável do "braço" do anticorpo interage por meio de forças não covalentes fracas com o antígeno em vários sítios. Em geral, quanto mais interações, mais forte é a afinidade.

[0088] Tal como aqui utilizado, o termo "específico", "se liga especificamente" e "se liga especificamente" se refere a uma reação de ligação entre um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo (por exemplo, um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao

antígeno do mesmo) e um antígeno-alvo (por exemplo, FcRn) em uma população heterogênea de proteínas e outros produtos biológicos. Os anticorpos podem ser testados quanto à especificidade de ligação comparando a ligação a um antígeno apropriado com a ligação a um antígeno alternativo ou mistura de antígeno sob um determinado conjunto de condições. Se o anticorpo se liga ao antígeno apropriado com pelo menos 2 vezes, pelo menos 5 vezes, ou pelo menos 10 vezes (ou mais) mais afinidade do que o antígeno alternativo ou a mistura de antígeno, então é considerado específico.

[0089] Um "anticorpo específico" ou um "anticorpo específico-alvo" é aquele que apenas se liga ao antígeno-alvo (por exemplo, FcRn), mas não se liga (ou exibe ligação mínima) a outros antígenos. Em algumas modalidades, um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao antígeno-alvo (por exemplo, FcRn) tem uma K_D menor que 1×10^{-6} M, menor que 1×10^{-7} M, menor que 1×10^{-8} M, menor que 1×10^{-9} M, menor que 1×10^{-10} M, menor que 1×10^{-11} M, menor que 1×10^{-12} M ou menor que 1×10^{-13} M em pH 6,0 ou pH 7,4. Em algumas modalidades, a K_D é de cerca de 0,01 nM a cerca de 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4. Em algumas modalidades, a K_D é de cerca de 300 pM ou menos a cerca de 2 nM ou menos em pH 7,4. Em algumas modalidades, a K_D é de cerca de 2 nM ou menos a 900 pM ou menos em pH 6,0.

[0090] Tal como aqui utilizado, o termo " K_D " se refere à constante de dissociação de equilíbrio para a ligação anticorpo-antígeno, que é obtida a partir da razão de k_d para k_a (ou seja, k_d/k_a) e é geralmente expressa como uma concentração molar (M). O termo " k_{assoc} " ou " k_a " se refere à taxa de associação de uma interação particular anticorpo-antígeno, enquanto o termo " k_{dis} " ou " k_d " se refere à taxa de dissociação de uma interação particular anticorpo-antígeno. A medição de k_d e/ou k_a pode ser realizada a 25°C ou 37°C. Valores de K_D para anticorpos e

fragmentos de ligação ao antígeno podem ser determinados usando métodos bem estabelecidos na técnica (ver, por exemplo, Pollard, Mol Cell Biol 21 (23): 4.061 a 4.067, 2010). Em algumas modalidades, a K_D é medida por ensaios de ligação direta e/ou de competição (por exemplo, ressonância de plásmon de superfície e/ou ELISA de competição). Em algumas modalidades, a K_D é medida por ressonância de plásmon de superfície (por exemplo, ressonância de plásmon de superfície imobilizada por FcRn humano). Em algumas modalidades, a K_D de um anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno divulgado neste documento é medida por ressonância de plásmon de superfície imobilizada por FcRn humano.

[0091] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno tem uma K_D (constante de dissociação) de cerca de 0,01 a 2 nM em pH 6,0 e pH 7,4, conforme determinado por, por exemplo, ressonância de plásmon de superfície. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno tem uma K_D de cerca de 300 pM ou menos a cerca de 2 nM ou menos em pH 7,4 e/ou tem uma K_D de cerca de 2 nM ou menos a cerca de 900 pM ou menos em pH 6,0, conforme determinado por, por exemplo, ressonância de plásmon de superfície. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno se liga ao exterior das células e, quando ligado, mantém sua ligação aos endossomos. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno bloqueia efetivamente a ligação de um ou mais autoanticorpos a FcRn (por exemplo, FcRn humano), conforme determinado por, por exemplo, um ensaio de bloqueio realizado usando células que expressam FcRn humano e FACS.

[0092] Tal como aqui utilizado, o termo "anticorpo anti-FcRn" ou "anticorpo que se liga especificamente a FcRn" se refere a qualquer

forma de um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a FcRn, por exemplo, aqueles que se ligam a uma K_D de menos de 2 nM a pH 6,0 ou pH 7,4, conforme determinado por, por exemplo, ressonância de plásmon de superfície, por exemplo, ressonância de plásmon de superfície imobilizada por FcRn humano. O termo abrange anticorpos monoclonais (incluindo anticorpos monoclonais de comprimento total), anticorpos policlonais e fragmentos biologicamente funcionais, desde que se liguem especificamente a FcRn.

[0093] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

[0094] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39 e 42;

[0095] CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 e 43; e

[0096] CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41 e 44.

[0097] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

[0098] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos

98% ou pelo menos pelo menos 99% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39 e 42;

[0099] CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos pelo menos 99% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 e 43; e

[0100] CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos pelo menos 99% idêntica a uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41 e 44.

[0101] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode compreender uma ou mais deleções, adições ou substituições de aminoácidos nas sequências de aminoácidos aqui descritas.

[0102] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode compreender sequências de aminoácidos idênticas ou com homologia com as sequências de aminoácidos aqui descritas. O termo "identidade" ou "homologia" se refere a uma relação entre as sequências de dois ou mais polipeptídeos, conforme determinado pela comparação das sequências. O termo "identidade" também significa o grau de parentesco de sequência entre os polipeptídeos, conforme determinado pelo número de correspondências entre cadeias de dois ou mais resíduos de aminoácidos. A porcentagem de "identidade"

entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências (ou seja, a porcentagem de identidade é igual ao número de posições idênticas/número total de posições x 100), levando em consideração o número de lacunas, e o comprimento de cada lacuna, que precisa ser introduzido para o alinhamento ideal das duas sequências. A comparação de sequências e a determinação da identidade percentual entre duas sequências podem ser realizadas usando um algoritmo matemático. Para comparação de sequência, normalmente uma sequência atua como uma sequência de referência, à qual as sequências de teste são comparadas. Ao usar um algoritmo de comparação de sequência, as sequências de teste e de referência são inseridas em um computador, as coordenadas da subsequência são designadas, se necessário, e os parâmetros do programa do algoritmo da sequência são designados. Parâmetros de programa padrão podem ser usados ou parâmetros alternativos podem ser designados. O algoritmo de comparação de sequência então calcula a porcentagem de identidades de sequência para as sequências de teste em relação à sequência de referência, com base nos parâmetros do programa. Adicionalmente ou alternativamente, as sequências de aminoácidos divulgadas neste documento podem ainda ser usadas como uma "sequência de consulta" para realizar uma pesquisa em bancos de dados públicos para, por exemplo, identificar sequências relacionadas. Por exemplo, essas pesquisas podem ser realizadas usando o programa BLAST de Altschul *et al.* (J. Mol. Biol. 215: 403 a 410, 1990).

[0103] Duas sequências são "substancialmente idênticas" se duas sequências têm uma porcentagem especificada de resíduos de aminoácidos que são iguais (ou seja, 60% de identidade, opcionalmente 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 99% de identidade em uma região especificada, ou, quando não especificada, em toda a sequência), quando comparada e alinhada para correspondência máxima em uma

janela de comparação ou região designada, conforme medida usando um dos seguintes algoritmos de comparação de sequência ou por alinhamento manual e inspeção visual. Opcionalmente, a identidade existe em uma região que tem pelo menos cerca de 10 aminoácidos de comprimento, ou mais preferencialmente em uma região que tem cerca de 20, 50, 200 ou mais aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-FcRn e fragmentos de ligação ao antígeno aqui descritos compreendem pelo menos uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20-48. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-FcRn e fragmentos de ligação ao antígeno aqui descritos compreendem pelo menos uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 91%, pelo menos 92%, pelo menos 93%, pelo menos 94%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% idêntica a uma sequência selecionada do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20-48.

[0104] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende:

[0105] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23;

[0106] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

[0107] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos

de SEQ ID NO: 34, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 35; ou

[0108] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.

[0109] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve que compreende:

[0110] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

[0111] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32;

[0112] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 38; ou

[0113] CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 44.

[0114] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma ou mais regiões variáveis de cadeia pesada e uma ou mais regiões variáveis de cadeia leve selecionadas a partir do grupo que consiste em:

[0115] região variável de cadeia pesada compreendendo CDR1

compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (HCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 (HCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (HCDR3); e a região variável de cadeia leve compreendendo CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 (LCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 (LCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (LCDR3); [0116] região variável de cadeia pesada compreendendo CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e a região variável de cadeia leve compreendendo CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3); [0117] região variável de cadeia pesada compreendendo CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 (HCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (HCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 (HCDR3); e a região variável de cadeia leve compreendendo CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 (LCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 (LCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 (LCDR3); e [0118] região variável de cadeia pesada compreendendo CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 (HCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de

SEQ ID NO: 40 (HCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 (HCDR3); e a região variável de cadeia leve compreendendo CDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 (LCDR1), CDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 43 (LCDR2) e CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 (LCDR3).

[0119] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma ou mais regiões variáveis de cadeia pesada e/ou uma ou mais regiões variáveis de cadeia leve compreendendo uma ou mais sequências de aminoácidos selecionadas a partir do grupo que consiste em sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 20.

[0120] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8 ou 10, e/ou região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 12, 14, 16, 18 ou 20.

[0121] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma ou mais regiões variáveis de cadeia pesada e uma ou mais regiões variáveis de cadeia leve selecionadas a partir do grupo que consiste em:

[0122] região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2 e região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12;

[0123] região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 e região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 14;

[0124] região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 e região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16;

[0125] região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 e região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18; e

[0126] região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10 e região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20.

[0127] Os termos "fragmento", "fragmento de anticorpo" e "fragmento de ligação ao antígeno", conforme usados neste documento em referência a um anticorpo, se referem a um ou mais fragmentos de um anticorpo de comprimento total que retém a capacidade de se ligar especificamente antígeno-alvo (por exemplo, FcRn) e/ou fornecer uma função do anticorpo de comprimento total (por exemplo, interferência não competitiva com a ligação de IgG a FcRn). Os fragmentos de ligação ao antígeno também podem estar presentes em macromoléculas maiores, por exemplo, anticorpos biespecíficos, triespecíficos e multiespecíficos.

[0128] Exemplos de fragmentos de ligação ao antígeno incluem, mas sem limitação a anticorpos de cadeia única, anticorpos biespecíficos, triespecíficos e multiespecíficos, tais como diacorpos, triacorpos e tetracorpos, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')₂, Fd, scFv, danticorpos de omínio, anticorpos específicos duplos, minicorpos, scap (proteína de ativação de clivagem de proteína de ligação regulatória de esterol), anticorpos recombinantes quelantes, tricorpos ou bicorpos, intracorpos, nanocorpos, pequenos imunofármacos modulares (SMIP), proteínas de

fusão de imunoglobulina de domínio de ligação, anticorpos camelizados, VHH contendo anticorpos, anticorpos IgD, anticorpos IgE, anticorpos IgM, anticorpos IgG1, anticorpos IgG2, anticorpos IgG3, anticorpos IgG4, derivados em regiões constantes de anticorpos e anticorpos sintéticos baseados em arcabouços proteicos que têm a capacidade de se ligar a FcRn. Em algumas modalidades, um fragmento de ligação ao antígeno mostra as mesmas propriedades ou propriedades semelhantes às do anticorpo de comprimento total. Sem limitação, um fragmento de ligação ao antígeno pode ser produzido por qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, os vários fragmentos de ligação ao antígeno descritos neste documento podem ser produzidos por modificação enzimática ou química de anticorpos de comprimento total, sintetizados *de novo* usando metodologias de DNA recombinante (por exemplo, scFv) ou identificados usando bibliotecas de exibição de fago (ver, por exemplo, Pini e Bracci, Curr. Protein Pept. Sci. 1 (2): 155 a 169, 2000). Os fragmentos de ligação ao antígeno podem ser triados quanto à utilidade (por exemplo, especificidade, afinidade de ligação, atividade) da mesma maneira que os anticorpos de comprimento total.

[0129] Além disso, anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno com uma mutação na região variável e/ou constante podem ser usados nos métodos terapêuticos, usos e composições aqui descritos. Exemplos de tais anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno incluem anticorpos com uma substituição conservativa de um resíduo de aminoácido na região variável e/ou região constante. Tal como aqui utilizado, o termo "substituição conservativa" se refere a uma substituição por outro resíduo de aminoácido com propriedades semelhantes às do resíduo de aminoácido original. Por exemplo, lisina, arginina e histidina têm propriedades semelhantes por terem uma cadeia lateral básica, e o ácido aspártico e o ácido glutâmico têm propriedades semelhantes por terem

uma cadeia lateral ácida. Além disso, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína e triptofano têm propriedades semelhantes pelo fato de terem uma cadeia lateral polar sem carga, e alanina, valina, leucina, treonina, isoleucina, prolina, fenilalanina e metionina têm semelhantes propriedades pelo fato de terem uma cadeia lateral não polar. Além disso, tirosina, fenilalanina, triptofano e histidina têm propriedades semelhantes por terem uma cadeia lateral aromática. Assim, será óbvio para os especialistas na técnica que, mesmo quando ocorre a substituição de resíduos de aminoácidos em grupos que apresentam propriedades semelhantes às descritas acima, provavelmente não apresentará nenhuma alteração significativa nas propriedades do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0130] Além disso, em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser conjugado a outra substância (por exemplo, um agente terapêutico ou um marcador detectável). As substâncias que podem ser conjugadas ao anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno incluem, mas sem limitação a agentes terapêuticos que são geralmente usados para o tratamento da oftalmopatia de Graves (por exemplo, um agente de tratamento padrão, um betabloqueador, um medicamento antitireoideiano (por exemplo, metimazol)), substâncias capazes de inibir a atividade de FcRn e uma fração que está fisicamente associada ao anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para melhorar sua estabilização e/ou retenção na circulação, por exemplo, no sangue, soro, linfa ou outros tecidos. Por exemplo, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser associado a um polímero, por exemplo, um polímero não antigênico, como óxido de polialquileno ou óxido de polietileno. Os polímeros adequados variam substancialmente em peso. Polímeros com pesos médios numéricos moleculares variando de cerca de 200 a cerca de 35.000 (ou cerca de 1.000 a cerca de 15.000 e 2.000 a cerca de 12.500) podem ser usados. Por exemplo,

o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser conjugado com polímeros solúveis em água, por exemplo, polímeros de polivinila hidrofílicos, por exemplo, álcool polivinílico e polivinilpirrolidona. Exemplos não limitativos de tais polímeros incluem, mas sem limitação a homopolímeros de óxido de polialquileno, tais como polietilenoglicol (PEG) ou polipropilenoglicóis, polióis polioxietilenados, seus copolímeros e copolímeros em bloco dos mesmos, desde que a solubilidade em água dos copolímeros de bloco seja mantida.

[0131] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3).

[0132] Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a FcRn com uma K_D

(constante de dissociação) de 0,01 a 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4, conforme medido por, por exemplo, ressonância de plásmon de superfície.

[0133] Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NO: 46 ou uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 46. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 48 ou uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 48. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada de SEQ ID NO: 46 e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve de SEQ ID NO: 48. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos de cadeia pesada que é pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% ou 100% idêntica à SEQ ID NO: 46, e uma sequência de aminoácidos de cadeia leve que é pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99% ou 100% idêntica à SEQ ID NO: 48.

[0134] RVT-1401 (também referido aqui como HL161BKN) é um exemplo de um anticorpo anti-FcRn. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é RVT-1401 ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as três sequências de aminoácidos de CDR de cadeia pesada de RVT-1401 (HCDR1 (SEQ ID NO: 27), HCDR2 (SEQ ID NO: 28), HCDR3 (SEQ ID NO: 29)); e as três sequências de aminoácidos de CDR de cadeia leve de RVT-1401 (LCDR1 (SEQ ID NO: 30), LCDR2 (SEQ ID NO: 31), LCDR3 (SEQ ID NO: 32)). Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos da região variável de cadeia pesada de RVT-1401 (SEQ ID NO:

6); e a sequência de aminoácidos da região variável de cadeia leve de RVT-1401 (SEQ ID NO: 16). Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos da cadeia pesada de RVT-1401 (SEQ ID NO: 46); e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de RVT-1401 (SEQ ID NO: 48).

[0135] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado sozinho. Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional (por exemplo, um betabloqueador, um medicamento antitireoidiano (por exemplo, metimazol)). Em várias modalidades, o pelo menos um agente terapêutico adicional pode compreender ou consistir em um agente padrão de tratamento para a condição particular a ser tratada (por exemplo, oftalmopatia de Graves).

[0136] Administrado "em combinação" ou "coadministração", conforme usado neste documento, significa que dois ou mais tratamentos diferentes são administrados a um indivíduo durante a aflição do indivíduo com uma condição médica (por exemplo, oftalmopatia de Graves). Por exemplo, em algumas modalidades, os dois ou mais tratamentos são administrados após o indivíduo ter sido diagnosticado com uma doença ou distúrbio, e antes que a doença ou distúrbio tenha sido curado ou eliminado, ou quando um indivíduo é identificado como estando em risco, mas antes de o indivíduo ter desenvolvido sintomas da doença. Em algumas modalidades, a entrega de um tratamento ainda está ocorrendo quando a entrega do segundo tratamento começa, de modo que haja sobreposição. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo tratamento são iniciados ao mesmo tempo. Esses tipos de entrega às vezes são referidos neste documento como entrega "simultânea", "concorrente" ou "concomitante". Em outras modalidades, a entrega de um tratamento termina antes do início da entrega do segundo tratamento.

Esse tipo de entrega é algumas vezes referido neste documento como entrega "sucessiva" ou "sequencial". Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno e o pelo menos um agente terapêutico adicional são administrados simultaneamente. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno e o pelo menos um agente terapêutico adicional são administrados sequencialmente.

[0137] Em algumas modalidades, os dois tratamentos (por exemplo, um anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno e um segundo agente terapêutico) são compreendidos na mesma composição. Essas composições podem ser administradas em qualquer forma apropriada e por qualquer via adequada. Em outras modalidades, os dois tratamentos (por exemplo, um anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno e um segundo agente terapêutico) são administrados em composições separadas, em qualquer forma apropriada e por qualquer via adequada. Por exemplo, uma composição que compreende um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno e uma composição que compreende um segundo agente terapêutico podem ser administradas simultaneamente ou sequencialmente, em qualquer ordem em diferentes pontos no tempo; em ambos os casos, elas devem ser administradas suficientemente próximas no tempo, de modo a fornecer o efeito terapêutico ou profilático desejado.

[0138] O termo "agente", conforme usado neste documento, se refere a um composto químico, uma mistura de compostos químicos, uma macromolécula biológica ou um extrato feito de materiais biológicos. O termo "agente terapêutico" ou "fármaco" se refere a um agente que é capaz de modular um processo biológico e/ou tem atividade biológica. Os anticorpos anti-FcRn e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui são exemplos de agentes terapêuticos.

[0139] Conforme usado neste documento, o termo "agente de padrão de cuidado" se refere a qualquer agente terapêutico ou outra forma de terapia que é aceita como um tratamento adequado para um determinado tipo de doença (por exemplo, oftalmopatia de Graves). O termo "dosagem padrão" ou "regime de dosagem padrão", tal como aqui utilizado, se refere a qualquer regime de dosagem usual ou de rotina para um agente terapêutico, por exemplo, um regime proposto pelo fabricante, aprovado pelas autoridades regulatórias ou testado de outra forma em seres humanos para atender às necessidades médias do paciente.

[0140] Também são fornecidas neste documento composições farmacêuticas que compreendem o anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo formulado juntamente com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições também podem conter um ou mais agentes terapêuticos adicionais que são adequados para o tratamento ou prevenção, por exemplo, da oftalmopatia de Graves. Os métodos de formulação de composições farmacêuticas e formulações adequadas são conhecidos na técnica (ver, por exemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA). A formulação apropriada pode depender da via de administração.

[0141] Tal como aqui utilizado, uma "composição farmacêutica" se refere a uma preparação de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, além de outros componentes adequados para administração a um paciente, tal como um veículo e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas fornecidas neste documento podem ser adequadas para administração *in vitro* e/ou *in vivo*. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode compreender um veículo farmacêuticamente aceitável, excipiente e semelhantes, que são bem conhecidos na técnica. Em algumas

modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas neste documento estão em uma forma que permitem a administração e, subsequentemente, fornecem a atividade biológica pretendida do(s) ingrediente(s) ativo(s) e/ou atingem um efeito terapêutico. As composições farmacêuticas fornecidas neste documento preferencialmente não contêm componentes adicionais que sejam inaceitavelmente tóxicos para um indivíduo ao qual a formulação seria administrada.

[0142] Tal como aqui utilizado, os termos "veículo farmacêuticamente aceitável" e "veículo fisiologicamente aceitável", que podem ser usados indistintamente, referem-se a um veículo, diluente ou excipiente que não causa irritação significativa a um indivíduo e não anula a atividade biológica e propriedades do anticorpo administrado ou fragmento de ligação ao antígeno. Assim, os veículos farmacêuticamente aceitáveis devem ser compatíveis com o ingrediente ativo, como o anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e podem incluir soro fisiológico, água estéril, solução de Ringer, soro fisiológico tamponado, solução de dextrose, solução de maltodextrina, glicerol, etanol ou uma mistura de dois ou mais dos mesmos. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis também podem aumentar ou estabilizar a composição, ou podem ser usados para facilitar a preparação da composição. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem incluir outros aditivos convencionais, tais como antioxidantes, tampões, solventes, agentes bacteriostáticos, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e retardadores de absorção e semelhantes que são fisiologicamente compatíveis. O veículo pode ser selecionado para minimizar os efeitos colaterais adversos no indivíduo e/ou para minimizar a degradação do(s) ingrediente(s) ativo(s).

[0143] Tal como aqui utilizado, o termo "excipiente" se refere a uma substância inerte adicionada a uma composição farmacêutica para facilitar ainda mais a administração de um ingrediente ativo. As formulações

para administração parentérica podem, por exemplo, conter excipientes, tais como água esterilizada ou solução salina, polialquilenoglicóis, tais como polietilenoglicol, óleos vegetais ou naftalenos hidrogenados. Outros excipientes incluem, mas sem limitação a, bicarbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares e tipos de amido, derivados de celulose, gelatina, partículas de copolímero de etileno-acetato de vinila e tensoativos, incluindo, por exemplo, polissorbato 20.

[0144] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, o anticorpo anti-FcRn, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica pode ser administrado por uma variedade de métodos conhecidos na técnica. A via e/ou modo de administração pode variar dependendo dos resultados desejados. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via oral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intradural, intracardial, transdérmica, subcutânea, intraperitoneal, gastrointestinal, sublingual ou local. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via oral ou parenteral. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via parenteral, por exemplo, por via intravenosa ou subcutânea (por exemplo, por injeção ou infusão). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via subcutânea (por exemplo, por injeção). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma ou mais injeções subcutâneas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma injeção subcutânea. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou

composição farmacêutica é administrado como duas injeções subcutâneas consecutivas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é entregue por meio de uma seringa, um cateter, um sistema de entrega de bomba ou um stent. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é entregue por meio de uma seringa (por exemplo, uma seringa pré-cheia). Dependendo da via de administração, o(s) composto(s) ativo(s), ou seja, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno, pode ser revestido em um material para proteger o(s) composto(s) da ação de ácidos e outras condições naturais que pode inativar o(s) composto(s).

[0145] Um anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica pode ser formulado como várias formas, como um pó, comprimido, cápsula, líquido, injeção, pomada ou xarope e/ou compreendido em um recipiente de dosagem única ou multidosagem, tal como uma ampola selada, frasco ou seringa. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é formulado como uma forma injetável. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é formulado como uma solução aquosa, suspensão ou emulsão, com um ou mais excipientes, diluentes, dispersantes, tensoativos, ligantes e/ou lubrificantes. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é compreendido em uma seringa (por exemplo, uma seringa pré-cheia). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica está contido em uma seringa antes da administração.

[0146] Os regimes de dosagem para o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno, sozinho ou em combinação com um ou

mais agentes terapêuticos adicionais, podem ser ajustados para fornecer a resposta desejada ideal (por exemplo, uma resposta terapêutica). Por exemplo, um único bolus do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser administrado de uma só vez, várias doses divididas podem ser administradas ao longo de um período de tempo predeterminado ou a dose do anticorpo anti-FcRn ou ligação ao antígeno fragmento pode ser proporcionalmente reduzida ou aumentada conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. Para qualquer indivíduo em particular, os regimes de dosagem específicos podem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade do indivíduo e o julgamento profissional do médico assistente. Por exemplo, em algumas modalidades, a dose do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser adequadamente determinada levando em consideração a gravidade do paciente, condição, idade, histórico de caso e semelhantes.

[0147] O anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser formulado em formas de dosagem farmacologicamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos pelos versados na técnica. As composições parentéricas, por exemplo, podem ser formuladas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Tal como aqui utilizado, "forma de unidade de dosagem" se refere a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os sujeitos a serem tratados; cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico necessário. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é formulado na forma de dosagem unitária. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é formulado na forma de dosagem unitária para administração subcutânea. Em

algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é formulado na forma de unidade de dosagem para administração como uma ou mais injeções subcutâneas (por exemplo, uma injeção subcutânea ou duas injeções subcutâneas consecutivas). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é formulado na forma de unidade de dosagem (por exemplo, como uma ou mais injeções subcutâneas) para autoadministração pelo paciente e/ou para administração por um médico de tratamento.

[0148] Os valores de dosagem para o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno, composições compreendendo o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno e/ou qualquer agente terapêutico adicional(is) podem ser selecionados com base nas características únicas do composto ativo(s) e no efeito terapêutico específico a ser alcançado. Um médico ou veterinário pode iniciar doses dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno em níveis mais baixos do que aqueles necessários para atingir o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado. Um médico ou veterinário também pode iniciar doses dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno em níveis mais elevados do que aqueles necessários para atingir o efeito terapêutico desejado e diminuir gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado. Em geral, as doses eficazes dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno para o tratamento da oftalmopatia de Graves podem variar dependendo de muitos fatores diferentes, incluindo se o tratamento é profilático ou terapêutico. O nível de dosagem selecionado também pode depender de uma variedade de fatores farmacocinéticos, incluindo a atividade das composições particulares utilizadas, ou o éster, sal ou amida do mesmo, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção do composto particular sendo usada, a

duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais usados em combinação com as composições particulares utilizadas, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico anterior do paciente a ser tratado e fatores semelhantes. As dosagens de tratamento podem ser tituladas para otimizar a segurança e eficácia. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado uma ou várias vezes. Estratégias de dosagem intermitente e/ou crônica (contínua) podem ser aplicadas possuindo em vista a condição do paciente particular.

[0149] Em algumas modalidades, uma quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é usada nos métodos, usos e composições farmacêuticas da presente divulgação.

[0150] Conforme usado neste documento, os termos "quantidade terapêuticamente eficaz" e "dose terapêuticamente eficaz" são usados indistintamente aqui para se referir a uma quantidade suficiente para diminuir pelo menos um sintoma ou parâmetro mensurável associado a uma condição médica ou enfermidade, para normalizar as funções corporais em um doença ou distúrbio que resulta no comprometimento de funções corporais específicas; e/ou para fornecer melhoria ou retardar a progressão de um ou mais parâmetros medidos clinicamente de uma doença. Uma quantidade terapêuticamente eficaz pode, por exemplo, ser suficiente para tratar, prevenir, reduzir a gravidade, atrasar o aparecimento e/ou reduzir o risco de ocorrência de um ou mais sintomas da oftalmopatia de Grave. Uma quantidade terapêuticamente eficaz, bem como uma frequência de administração terapêuticamente eficaz, podem ser determinadas por métodos conhecidos na técnica e aqui discutidos. Em algumas modalidades dos métodos, usos e composições aqui descritos, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno está em e/ou é administrado em uma quantidade que é terapêuticamente efi-

caz quando administrado como um agente único. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno e pelo menos um agente terapêutico adicional são administrados em uma quantidade que é terapeuticamente eficaz quando os agentes são usados em combinação.

[0151] Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é a quantidade necessária para reduzir o nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG) em um paciente e/ou em uma amostra de um paciente (por exemplo, um paciente com oftalmopatia de Graves). Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é a quantidade necessária para reduzir o nível de pelo menos uma IgG em um paciente e/ou em uma amostra de um paciente (por exemplo, um paciente com oftalmopatia de Graves). Em algumas modalidades, a pelo menos uma IgG compreende IgG anti-TSHR e/ou IgG anti-IGF-1R. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é a quantidade necessária para reduzir o nível de IgG anti-TSHR no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80% (isto é, em relação ao nível de IgG anti-TSHR antes do tratamento com o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno). Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é a quantidade necessária para reduzir o nível de IgG anti-IGF-1R no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80% (ou seja, em relação ao nível de IgG anti-IGF-1R antes do tratamento com o anticorpo anti-FcRn ou ligação ao antígeno

fragmento).

[0152] Em algumas modalidades, uma quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é a quantidade necessária para reduzir o nível de IgG sérica total em um paciente e/ou em uma amostra de um paciente (por exemplo, uma oftalmopatia de Graves paciente) em pelo menos cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80% (isto é, em relação ao nível de IgG sérica total antes do tratamento com o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno). Em algumas modalidades, uma quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é a quantidade necessária para reduzir a concentração sérica de IgG endógena em um paciente e/ou em uma amostra de um paciente (por exemplo, um paciente com oftalmopatia de Graves) para menos de cerca de 75% dos valores pré-tratamento.

[0153] A frase "nível de IgG total" ou "nível de IgG sérica total", como aqui utilizado, refere-se à concentração de IgG endógena no soro, por exemplo, em um paciente ou em uma amostra biológica (por exemplo, uma amostra de sangue) de um paciente.

[0154] A frase "nível de pelo menos um autoanticorpo", tal como aqui utilizada, refere-se à concentração endógena sérica do pelo menos um autoanticorpo, por exemplo, em um paciente ou em uma amostra biológica de um paciente.

[0155] A frase "nível de pelo menos uma IgG", conforme usado neste documento, refere-se à concentração endógena sérica da pelo menos uma IgG, por exemplo, em um paciente ou em uma amostra biológica de um paciente. Em algumas modalidades, a pelo menos uma IgG compreende uma IgG patogênica. Em algumas modalidades, a pelo menos uma IgG compreende IgG1 sérica. Em algumas modalidades, a

pelo menos uma IgG compreende IgG2 sérica. Em algumas modalidades, a pelo menos uma IgG compreende IgG3 sérica. Em algumas modalidades, a pelo menos uma IgG compreende IgG4 sérica. Em algumas modalidades, a pelo menos uma IgG compreende IgG anti-TSHR, IgG anti-IGF-1R ou ambas.

[0156] A frase "soronegativa", tal como aqui utilizada, pode ser usada para descrever um paciente que não tem autoanticorpos detectáveis contra TSHR, IGF-1R ou ambos, mas pode se beneficiar do tratamento com um anticorpo anti-FcRn, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica aqui descrita, conforme julgado pelo médico assistente. Em algumas modalidades, um paciente adequado para tratamento com um anticorpo anti-FcRn, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica aqui descrito é soronegativo. Em algumas modalidades, um paciente com necessidade de tratamento com um anticorpo anti-FcRn, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica aqui descrito é soronegativo. Em algumas modalidades, um paciente soronegativo não tem um nível detectável de IgG anti-TSHR. Em algumas modalidades, um paciente soronegativo não tem um nível detectável de IgG anti-IGF-1R. Em algumas modalidades, um paciente soronegativo não tem um nível detectável de IgG anti-TSHR ou IgG anti-IGF-1R. Em algumas modalidades, um paciente soronegativo não tem um nível detectável de IgG anti-TSHR e IgG anti-IGF-1R.

[0157] O termo "cerca de" ou "aproximadamente", tal como aqui utilizado no contexto de valores e intervalos numéricos, refere-se a valores ou intervalos que se aproximam ou estão próximos dos valores ou intervalos recitados, de modo que a modalidade possa funcionar conforme pretendido, como é aparente para a pessoa versada a partir dos ensinamentos aqui contidos. Esses termos abrangem valores além daqueles resultantes do erro sistemático. Em algumas modalidades, "cerca

de" ou "aproximadamente" significa mais ou menos 10% de uma quantidade numérica.

[0158] Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado a um paciente como uma dose fixa. Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado a um paciente como uma dose baseada no peso, ou seja, uma dose dependente do peso corporal do paciente. Em várias modalidades dos métodos terapêuticos e usos aqui divulgados, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado a um paciente como uma dose baseada na área de superfície corporal, ou seja, uma dose dependente da área de superfície corporal (BSA) do paciente. Em várias modalidades, a dose administrada ao paciente compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

[0159] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente na dose de cerca de 100 mg a cerca de 1.000 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 550 mg, cerca de 600 mg, cerca de 650 mg, cerca de 700 mg, cerca de 750 mg, cerca de 800 mg, cerca de 850 mg, cerca de 900 mg, cerca de 950 mg ou cerca de 1.000 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente na dose de cerca de 100 mg a cerca de 1.000 mg uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0160] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de

200 a cerca de 450 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 200 mg, cerca de 210 mg, cerca de 220 mg, cerca de 230 mg, cerca de 240 mg, 250 mg, cerca de 260 mg, cerca de 270 mg, cerca de 280 mg, cerca de 290 mg, cerca de 300 mg, cerca de 310 mg, cerca de 320 mg, cerca de 330 mg, cerca de 340 mg, cerca de 350 mg, cerca de 360 mg, cerca de 370 mg, cerca de 380 mg, cerca de 390 mg, cerca de 400 mg, cerca de 410 mg, cerca de 420 mg, cerca de 430 mg, cerca de 440 mg ou cerca de 450 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 200 a cerca de 450 mg uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0161] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 200 a cerca de 300 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 200 mg, cerca de 210 mg, cerca de 220 mg, cerca de 230 mg, cerca de 240 mg, cerca de 250 mg, cerca de 260 mg, cerca de 270 mg, cerca de 280 mg, cerca de 290 mg ou cerca de 300 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg ou cerca de 280 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 255 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 200 a cerca de 300 mg (por exemplo, cerca de 255 mg) uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0162] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 300 a cerca de 400 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 300 mg, cerca de 310 mg, cerca de 320 mg, cerca de 330 mg, cerca de 340 mg, cerca de 350 mg, cerca de 360 mg, cerca de 370 mg, cerca de 380 mg, cerca de 390 mg ou cerca de 400 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 320 mg, cerca de 330 mg, cerca de 340 mg, cerca de 350 mg ou cerca de 360 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 340 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 300 a cerca de 400 mg (por exemplo, cerca de 340 mg) uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0163] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 400 a cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 400 mg, cerca de 410 mg, cerca de 420 mg, cerca de 430 mg, cerca de 440 mg, cerca de 450 mg, cerca de 460 mg, cerca de 470 mg, cerca de 480 mg, cerca de 490 mg ou cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 400 a cerca de 500 mg uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0164] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 500 a cerca de 600 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose

de cerca de 500 mg, cerca de 510 mg, cerca de 520 mg, cerca de 530 mg, cerca de 540 mg, cerca de 550 mg, cerca de 560 mg, cerca de 570 mg, cerca de 580 mg, cerca de 590 mg ou cerca de 600 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 500 a cerca de 600 mg uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0165] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente a uma dose de cerca de 600 a cerca de 800 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 600 mg, cerca de 610 mg, cerca de 620 mg, cerca de 630 mg, cerca de 640 mg, cerca de 650 mg, cerca de 660 mg, cerca de 670 mg, cerca de 680 mg, cerca de 690 mg, cerca de 700 mg, cerca de 710 mg, cerca de 720 mg, cerca de 730 mg, cerca de 740 mg, cerca de 750 mg, cerca de 760 mg, cerca de 770 mg, cerca de 780 mg, cerca de 790 mg ou cerca de 800 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 600 a cerca de 800 mg uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0166] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 550 a cerca de 650 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 550 mg, cerca de 560 mg, cerca de 570 mg, cerca de 580 mg, cerca de 590 mg, cerca de 600 mg, cerca de 610 mg, cerca de 620 mg, cerca de 630 mg, cerca de 640 mg ou cerca de 650 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 550 a cerca de 650 mg uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0167] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 650 a cerca de 750 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 650 mg, cerca de 660 mg, cerca de 670 mg, cerca de 680 mg, cerca de 690 mg, cerca de 700 mg, cerca de 710 mg, cerca de 720 mg, cerca de 730 mg, cerca de 740 mg ou cerca de 750 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 660 mg, cerca de 670 mg, cerca de 680 mg, cerca de 690 mg ou cerca de 700 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 680 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 650 a cerca de 750 mg (por exemplo, cerca de 680 mg) uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0168] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 750 a cerca de 850 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 750 mg, cerca de 760 mg, cerca de 770 mg, cerca de 780 mg, cerca de 790 mg, cerca de 800 mg, cerca de 810 mg, cerca de 820 mg, cerca de 830 mg, cerca de 840 mg ou cerca de 850 mg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 750 a cerca de 850 mg uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

[0169] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma ou mais doses (por exemplo, duas ou mais doses diferentes). Por exemplo, em algumas

modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em duas doses diferentes, por exemplo, pelo menos uma dose mais alta, seguida por pelo menos uma dose mais baixa. Uma dose mais alta (por exemplo, uma dose mais alta de duas doses diferentes) pode ser dita aqui como uma dose de "indução", ou seja, uma dose capaz de reduzir o nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG) em um paciente e/ou uma amostra de um paciente. Uma dose mais baixa (por exemplo, uma dose mais baixa de duas doses diferentes) pode ser dita aqui como uma dose de "manutenção", ou seja, uma dose capaz de manter o nível reduzido de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, em pelo menos uma IgG) no paciente e/ou uma amostra do paciente após pelo menos uma dose de indução de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno (por exemplo, cerca de 20 a 80% dos valores de pré-tratamento (dose de pré-indução)). Em algumas modalidades, uma dose de manutenção mantém o nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG) no paciente e/ou uma amostra do paciente em cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75% ou cerca de 80% dos valores de pré-tratamento (dose de pré-indução).

[0170] Em algumas modalidades, pelo menos uma dose mais alta e/ou dose de indução é de cerca de 680 mg por dose ou mais (por exemplo, cerca de 700 mg por dose, cerca de 720 mg por dose, cerca de 750 mg por dose ou mais). Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais alta e/ou dose de indução é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses em cerca de 680 mg por dose ou mais (por exemplo, cerca de 700 mg por dose, cerca de 720 mg por dose, cerca de 750 mg por dose ou mais).

Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais alta e/ou dose de indução é de cerca de 3 doses a cerca de 680 mg por dose ou mais (por exemplo, cerca de 700 mg por dose, cerca de 720 mg por dose, cerca de 750 mg por dose ou mais). Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais alta e/ou dose de indução é administrada ao paciente uma vez, uma vez por semana, uma vez a cada 2 semanas ou uma vez por mês. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais alta e/ou dose de indução é administrada ao paciente por via intravenosa. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais alta e/ou dose de indução é administrada ao paciente por via subcutânea. Em algumas modalidades, cada dose mais elevada é administrada ao paciente como uma ou mais injeções subcutâneas. Em algumas modalidades, cada dose mais elevada é administrada ao paciente como duas injeções subcutâneas consecutivas.

[0171] Em algumas modalidades, pelo menos uma dose mais baixa e/ou dose de manutenção é de cerca de 340 mg por dose. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais baixa e/ou dose de manutenção é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses em cerca de 340 mg por dose. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais baixa e/ou dose de manutenção é de cerca de 3 doses a cerca de 340 mg por dose. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais baixa e/ou dose de manutenção é administrada ao paciente uma vez, uma vez por semana, uma vez a cada 2 semanas ou uma vez por mês. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose mais baixa e/ou dose de manutenção é administrada ao paciente por via subcutânea. Em algumas modalidades, cada dose mais baixa é administrada ao paciente como uma ou mais injeções subcutâneas. Em algumas modalidades, cada dose mais baixa é administrada ao paciente como uma injeção subcutânea.

[0172] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 1 mg/kg a cerca de 2.000 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, cerca de 200 mg/kg a cerca de 400 mg/kg, cerca de 400 mg/kg a cerca de 600 mg/kg, cerca de 600 mg/kg a cerca de 800 mg/kg, cerca de 800 mg/kg a cerca de 1.000 mg/kg, cerca de 1.000 mg/kg a cerca de 1.200 mg/kg, cerca de 1.200 mg/kg a cerca de 1.400 mg/kg, cerca de 1.400 mg/kg a cerca de 1.600 mg/kg, cerca de 1.600 mg/kg a cerca de 1.800 mg/kg ou cerca de 1.800 mg/kg a cerca de 2.000 mg/kg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 1 mg/kg, cerca de 10 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 30 mg/kg, cerca de 40 mg/kg, cerca de 50 mg/kg, cerca de 60 mg/kg, cerca de 70 mg/kg, cerca de 80 mg/kg, cerca de 90 mg/kg, cerca de 100 mg/kg, cerca de 110 mg/kg, cerca de 120 mg/kg, cerca de 130 mg/kg, cerca de 140 mg/kg, cerca de 150 mg/kg, cerca de 160 mg/kg, cerca de 170 mg/kg, cerca de 180 mg/kg, cerca de 190 mg/kg ou cerca de 200 mg/kg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 1 mg/kg a cerca de 40 mg/kg. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente em uma dose de cerca de 1 mg/kg, cerca de 5 mg/kg, cerca de 10 mg/kg, cerca de 15 mg/kg, cerca de 20 mg/kg, cerca de 25 mg/kg, cerca de 30 mg/kg, cerca de 35 mg/kg ou cerca de 40 mg/kg.

[0173] A frequência com que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente, como um único agente ou em

combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, pode ser uma ou mais de uma vez. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado em uma única ocasião. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é administrado em várias ocasiões. Os intervalos entre as dosagens podem ser, por exemplo, diários, semanais, quinzenais, mensais ou anuais. Os intervalos também podem ser irregulares, por exemplo, com base na medição dos níveis sanguíneos do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno no paciente, a fim de manter uma concentração plasmática relativamente consistente do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, ou com base na medição dos níveis de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, pelo menos uma IgG), a fim de manter um nível reduzido do pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico (por exemplo, a pelo menos uma IgG), de modo a fornecer o efeito terapêutico ou profilático desejado. Alternativamente, em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser administrado como uma formulação de liberação sustentada, caso em que uma administração menos frequente é necessária. A dosagem e a frequência podem variar dependendo da meia-vida do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno no paciente. A dosagem e frequência de administração também podem variar dependendo se o tratamento é profilático ou terapêutico. Em aplicações profiláticas, uma dosagem relativamente baixa pode ser administrada em intervalos relativamente infrequentes durante um longo período de tempo. Alguns pacientes continuam recebendo tratamento pelo resto de suas vidas. Em aplicações terapêuticas, uma dosagem relativamente maior em intervalos relativamente mais curtos às vezes é necessária até que a progressão da doença seja reduzida ou terminada, e de preferência até que o paciente mostre melhora parcial ou completa de um ou mais sintomas da doença. Depois disso, o paciente pode receber um

regime profilático inferior, por exemplo.

[0174] Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma ou mais de uma vez durante um período de cerca de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, 36 meses ou mais.

[0175] Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana por pelo menos 1 semana, pelo menos 2 semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 5 semanas, pelo menos 6 semanas, pelo menos 7 semanas, pelo menos 8 semanas, pelo menos 9 semanas, pelo menos 10 semanas, pelo menos 20 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 30 semanas, pelo menos 40 semanas, pelo menos 50 semanas, pelo menos 60 semanas, pelo menos 70 semanas, pelo menos 76 semanas, pelo menos 80 semanas ou mais. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana durante 6 a 76 semanas ou qualquer período de tempo nesse intervalo. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana por pelo menos 6 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana por pelo menos 12 semanas. Em algumas modalidades, o

anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana por pelo menos 24 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana por pelo menos 26 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana por pelo menos 52 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana por pelo menos 76 semanas ou mais. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves, ou uma parte dela. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana por cerca de 2 anos, cerca de 3 anos ou qualquer período intermediário. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana por cerca de 2 a cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 2 anos, cerca de 2,5 anos, cerca de 3 anos). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana por menos de cerca de 2 anos (por exemplo, cerca de 1,5 ano ou menos, cerca de 1 ano ou menos, etc.). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana por mais de cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 3,5 anos ou mais, cerca de 4 anos ou mais, etc.). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para apenas uma parte da fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves (por exemplo, metade ou a maior

parte da fase ativa/inflamatória). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana até o suficiente para tratar, prevenir, reduzir a gravidade, atrasar o aparecimento e/ou reduzir o risco de ocorrência de um ou mais sintomas da oftalmopatia de Grave.

[0176] Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana como uma injeção subcutânea. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por semana como duas ou mais injeções subcutâneas consecutivas (por exemplo, duas injeções subcutâneas consecutivas). O termo "consecutivo", tal como aqui utilizado no contexto de injeções subcutâneas (ou outras vias de administração), refere-se a duas ou mais injeções subcutâneas administradas uma após a outra, mas suficientemente próximas no tempo, de modo a fornecer o efeito terapêutico ou profilático desejado. Em algumas modalidades, as injeções subcutâneas consecutivas são administradas em cerca de 30 segundos, em cerca de 1 minuto, em cerca de 2 minutos, em cerca de 5 minutos, em cerca de 10 minutos, em cerca de 30 minutos, em cerca de 1 hora, em cerca de 2 horas, ou dentro de cerca de 5 horas um do outro.

[0177] Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas (quinzenalmente). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 2 semanas, pelo menos 4 semanas, pelo menos 6 semanas, pelo menos 8 semanas, pelo menos 10 semanas, pelo menos 20 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 30 semanas, pelo menos 40 semanas, pelo menos 50 semanas, pelo menos 60 semanas,

pelo menos 70 semanas, pelo menos 76 semanas, pelo menos 80 semanas ou mais. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por 6 a 76 semanas ou qualquer período de tempo nesse intervalo. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 6 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 12 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 24 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 26 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 52 semanas. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 76 semanas ou mais. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves, ou uma parte dela. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por cerca de 2 anos, cerca de 3 anos ou qualquer período intermediário. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por cerca de 2 a cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 2 anos,

cerca de 2,5 anos, cerca de 3 anos). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por menos de cerca de 2 anos (por exemplo, cerca de 1,5 ano ou menos, cerca de 1 ano ou menos, etc.). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por mais de cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 3,5 anos ou mais, cerca de 4 anos ou mais, etc.). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para apenas uma parte da fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves (por exemplo, metade ou a maior parte da fase ativa/inflamatória). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas até o suficiente para tratar, prevenir, reduzir a gravidade, atrasar o aparecimento e/ou reduzir o risco de ocorrência de um ou mais sintomas da oftalmopatia de Grave. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas como uma única injeção subcutânea. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez a cada 2 semanas como duas ou mais injeções subcutâneas consecutivas.

[0178] Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por mês. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por mês por pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 3 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos 7 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos

9 meses, pelo menos 10 meses, pelo menos 11 meses, pelo menos 12 meses, pelo menos 18 meses, pelo menos 24 meses, pelo menos 30 meses, pelo menos 36 meses ou mais. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por mês para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves, ou uma parte dela. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por mês por cerca de 2 anos, cerca de 3 anos ou qualquer período intermediário. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por mês por cerca de 2 a cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 2 anos, cerca de 2,5 anos, cerca de 3 anos). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por mês por menos de cerca de 2 anos (por exemplo, cerca de 1,5 ano ou menos, cerca de 1 ano ou menos, etc.). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por mês por mais de cerca de 3 anos (por exemplo, cerca de 3,5 anos ou mais, cerca de 4 anos ou mais, etc.). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por mês para apenas uma parte da fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves (por exemplo, metade ou a maior parte da fase ativa/inflamatória). Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por mês até o suficiente para tratar, prevenir, reduzir a gravidade, atrasar o aparecimento e/ou reduzir o risco de ocorrência de um ou mais sintomas oftalmopatia de Grave. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por mês

como uma única injeção subcutânea. Em algumas modalidades, o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado ao paciente uma vez por mês como duas ou mais injeções subcutâneas consecutivas.

[0179] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 300 a 400 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 300 a 400 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 400 a 500 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 400 a 500 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 500 a 600 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 500 a 600 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 255 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 255 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 340 mg. Em

algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 340 mg administrados uma vez por semana.

[0180] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 550 a 650 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 550 a 650 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 650 a 750 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 650 a 750 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 750 a 850 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 750 a 850 mg administrados uma vez por semana. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 680 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 680 mg administrados uma vez por semana.

[0181] Em algumas modalidades dos métodos terapêuticos, usos e composições aqui divulgados, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é pelo menos uma dose de pelo menos cerca de 680 mg (ou seja, cerca de 680 mg ou mais), seguido por pelo menos uma dose de cerca de 340 mg. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de 3 doses de pelo menos cerca de

680 mg por dose (ou seja, cerca de 680 mg ou mais por dose, por exemplo, 680 mg por dose), seguido por 3 doses de cerca de 340 mg por dose (por exemplo, 340 mg por dose).

[0182] Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de pelo menos cerca de 680 mg é administrada por via subcutânea. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de pelo menos cerca de 680 mg é administrada como duas injeções subcutâneas consecutivas. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de pelo menos cerca de 680 mg é administrada por via intravenosa. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de pelo menos cerca de 680 mg compreende cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de pelo menos cerca de 680 mg compreende cerca de 3 doses.

[0183] Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada por via subcutânea. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada como uma injeção subcutânea. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg compreende cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses. Em algumas modalidades, a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg compreende cerca de 3 doses.

[0184] Em algumas modalidades, cada dose de um regime de múltiplas doses (por exemplo, um regime de múltiplas doses aqui descrito, por exemplo, pelo menos uma dose mais alta, seguida por pelo menos uma dose mais baixa) é administrada uma vez por semana. Em algumas modalidades, cada dose de um regime de múltiplas doses (por exemplo, um regime de múltiplas doses aqui descrito, por exemplo, pelo menos uma dose maior, seguida por pelo menos uma dose menor) é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, cada dose

de um regime de múltiplas doses (por exemplo, um regime de múltiplas doses aqui descrito, por exemplo, pelo menos uma dose mais alta, seguida por pelo menos uma dose mais baixa) é administrada uma vez por mês.

[0185] Em várias modalidades, a presente divulgação também fornece um kit para uso nas aplicações terapêuticas aqui descritas. Em várias modalidades, a presente divulgação fornece um kit que compreende o anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo para uso no tratamento da prevenção da oftalmopatia de Graves. Em várias modalidades, o kit compreende ainda um ou mais componentes adicionais, incluindo, mas sem limitação a: instruções de uso; outros agentes, por exemplo, um ou mais agentes terapêuticos adicionais; dispositivos, recipientes ou outros materiais para preparar o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para administração terapêutica; veículos farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, excipientes); e dispositivos, recipientes ou outros materiais para administrar o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno a um paciente. As instruções de uso podem incluir orientações para aplicações terapêuticas, incluindo dosagens sugeridas e/ou modos de administração, por exemplo, em um paciente com ou suspeita de ter oftalmopatia de Grave. Em várias modalidades, o kit compreende o anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e instruções para uso terapêutico, por exemplo, o uso do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para tratar ou prevenir a oftalmopatia de Graves em um paciente. Em várias modalidades, o kit contém ainda pelo menos um agente terapêutico adicional (por exemplo, para administração em combinação com o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno). Em várias modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é formulado como uma composição farmacêutica.

[0186] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno é produzido por expressão e purificação usando um método de recombinação de gene. Em algumas modalidades, as sequências polinucleotídicas que codificam as regiões variáveis do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno são produzidas por expressão em células hospedeiras separadas ou simultaneamente em uma única célula hospedeira.

[0187] Tal como aqui utilizado, o termo "vetor recombinante" refere-se a um vetor de expressão capaz de expressar uma proteína de interesse em uma célula hospedeira adequada. O termo abrange um construto de DNA incluindo elementos reguladores essenciais operacionalmente ligados para expressar uma inserção de ácido nucleico.

[0188] Tal como aqui utilizado, o termo "operacionalmente ligado" refere-se a uma sequência de controle de expressão de ácido nucleico funcionalmente ligada a uma sequência de ácido nucleico que codifica uma proteína de interesse de modo a executar funções gerais. A ligação operável com o vetor recombinante pode ser realizada usando uma técnica de recombinação de genes bem conhecida na técnica, e a clivagem e ligação de DNA específicas do local podem ser facilmente realizadas usando enzimas geralmente conhecidas na técnica.

[0189] Um vetor de expressão adequado pode incluir elementos reguladores de expressão, como um promotor, um operador, um códon de iniciação, um códon de parada, um sinal de poliadenilação e um intensificador, bem como uma sequência de sinal para direcionamento por membrana ou secreção. Os códons de iniciação e parada são geralmente considerados como parte de uma sequência de nucleotídeos que codifica a proteína-alvo imunogênica e são necessários para serem funcionais em um indivíduo a quem um construto genético foi administrado e devem estar em enquadramento com a sequência de codificação. Os promotores podem geralmente ser constitutivos ou indutíveis.

Os promotores procarióticos incluem, mas sem limitação a promotores lac, tac, T3 e T7. Os promotores eucarióticos incluem, mas sem limitação a promotor do vírus símio 40 (SV40), promotor do vírus do tumor mamário de camundongo (MMTV), promotor do vírus da imunodeficiência humana (HIV), como o promotor de repetição terminal longa de HIV (LTR), promotor do vírus moloney, promotor do citomegalovírus (CMV), promotor do vírus epstein barr (EBV), promotor do vírus do sarcoma de rous (RSV), bem como promotores de genes humanos, tais como β -actina humana, hemoglobina humana, creatina muscular humana e metalotioneína humana. O vetor de expressão pode incluir um marcador selecionável que permite a seleção de células hospedeiras contendo o vetor. Os genes que codificam para produtos que conferem fenótipos selecionáveis, como resistência a fármacos, necessidade de nutrientes ou resistência a agentes citotóxicos ou expressão de proteínas de superfície, podem ser usados como marcadores selecionáveis gerais. Uma vez que apenas as células que expressam um marcador selecionável sobrevivem no ambiente tratado com um agente seletivo, as células transformadas podem ser selecionadas. Além disso, um vetor de expressão replicável pode incluir uma origem de replicação, uma sequência de ácido nucleico específica que inicia a replicação. Os vetores de expressão recombinantes que podem ser usados incluem vários vetores, tais como plasmídeos, vírus e cosmídeos. O tipo de vetor recombinante não é limitado e o vetor recombinante pode funcionar para expressar um gene desejado e produzir uma proteína desejada em várias células hospedeiras, como células procarióticas e eucarióticas. Em algumas modalidades, é usado um vetor que pode produzir uma grande quantidade de uma proteína estranha semelhante a uma proteína natural, embora tenha uma forte capacidade de expressão com um promotor que mostra uma forte atividade.

[0190] Uma variedade de combinações de hospedeiro/vetor de expressão pode ser usada para expressar o anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Por exemplo, os vetores de expressão adequados para o hospedeiro eucariótico incluem, mas sem limitação a SV40, papilomavírus bovino, adenovírus, vírus adeno-associado, citomegalovírus e retrovírus. Os vetores de expressão que podem ser usados para hospedeiros bacterianos incluem plasmídeos bacterianos, tais como pET, pRSET, pBluescript, pGEX2T, pUC, col E1, pCR1, pBR322, pMB9 e seus derivados, um plasmídeo como RP4 possuindo uma gama de hospedeiros mais ampla, DNA do fago representado como vários derivados de fago lambda, como gt10, gt11 e NM989, e outros fagos de DNA, como M13 e fago de DNA de fita simples filamentosa. Os vetores de expressão úteis em células de levedura incluem plasmídeo de 2 µm e seus derivados. Um vetor útil em células de inseto é o pVL941.

[0191] Em algumas modalidades, o vetor recombinante é introduzido em uma célula hospedeira para formar um transformante. Células hospedeiras adequadas para uso incluem células procarióticas, como *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces* sp., *Pseudomonas* sp., *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus* sp., fungos como *Aspergillus* sp., leveduras como *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces* sp. e *Neurospora crassa*, e células eucarióticas, como células eucarióticas inferiores, e outras células eucarióticas superiores, como células de inseto.

[0192] Em algumas modalidades, as células hospedeiras são derivadas de plantas ou animais (por exemplo, mamíferos) e exemplos das mesmas incluem, mas sem limitação a células de rim de macaco (COS7), células NSO, SP2/0, células de ovário de hamster chinês (CHO), W138, células de rim de hamster bebê (BHK), MDCK, células

de mieloma, células HuT 78 e células HEK293. Em algumas modalidades, células CHO são usadas.

[0193] A transfecção ou transformação em uma célula hospedeira pode incluir qualquer método pelo qual os ácidos nucleicos podem ser introduzidos em organismos, células, tecidos ou órgãos e, como conhecido na técnica, pode ser realizada usando uma técnica padrão adequada selecionada de acordo com o tipo de célula hospedeira. Os métodos incluem, mas não estão limitados a, eletroporação, fusão de protoplastos, precipitação de fosfato de cálcio (CaPO_4), precipitação de cloreto de cálcio (CaCl_2), agitação com fibra de carboneto de silício e transformação mediada por dessecação/inibição e agrobactéria, PEG, sulfato de dextrano e lipofectamina.

[0194] O anticorpo anti-FcRn ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser produzido em grandes quantidades cultivando o transformante compreendendo o vetor recombinante em meio nutriente, e o meio e as condições de cultura que são usados podem ser selecionados dependendo do tipo de célula hospedeira. Durante a cultura, as condições, incluindo a temperatura, o pH do meio e o tempo de cultura, podem ser controladas de modo a serem adequadas para o crescimento de células e a produção em massa de proteína. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno produzido pelo método de recombinação, conforme descrito neste documento, pode ser coletado a partir do meio ou lisado celular e pode ser isolado e purificado por técnicas de isolamento bioquímico convencionais (Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª Edição, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); Deucher, Guide to Protein Purification Methods Enzymology, Vol. 182. Academic Press. Inc., San Diego, CA (1990)). Essas técnicas incluem, mas não estão limitadas a, eletroforese, centrifugação, filtração em gel, precipitação, diálise, cromatografia (por exemplo, cromatografia de

troca iônica, cromatografia de afinidade, cromatografia imunoabsorvente, cromatografia de exclusão de tamanho, etc.), foco de ponto isoelétrico e várias modificações e suas combinações. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é isolado e purificado usando a proteína A.

EXEMPLOS

[0195] Doravante, a presente divulgação será descrita em mais detalhes com referência a exemplos. Será óbvio para uma pessoa de conhecimento comum na técnica que esses exemplos são apenas para fins ilustrativos e não devem ser interpretados como limitando o escopo da presente divulgação.

EXEMPLO 1: CONSTRUÇÃO DE BIBLIOTECA QUE EXPRESSA ANTI-FCRN USANDO RATOS TRANSGÊNICOS

[0196] A imunização foi realizada com um total de seis ratos transgênicos (OmniRat[®], OMT). Como um imunógeno, FcRn humano foi usado. Ambas as almofadas plantares dos ratos foram imunizadas oito vezes com 0,0075 mg de FcRn humano (de cada vez) juntamente com um adjuvante em intervalos de 3 dias durante 24 dias. No dia 28, os ratos foram imunizados com 5 a 10 µg do imunógeno diluído em tampão PBS. No dia 28, o soro do rato foi coletado e usado para medir o título de anticorpos. No dia 31, os ratos foram sacrificados e o linfonodo poplíteo e o linfonodo inguinal foram recuperados para fusão com células de mieloma P3X63/AG8.653.

[0197] A análise ELISA foi realizada para medir o título de anticorpos no soro do rato. Especificamente, FcRn humano foi diluído em tampão PBS (pH 6,0 ou pH 7,4) para fazer 2 µg/ml de uma solução e 100 µl da solução foram revestidos em cada poço de uma placa de 96 poços e, em seguida, incubados a 4 °C por pelo menos 18 horas. Cada poço foi lavado três vezes com 300 µl de tampão de lavagem (0,05% Tween 20 em PBS) para remover FcRn humano não ligado e, em seguida, 200

µl de tampão de bloqueio foram adicionados a cada poço e incubados à temperatura ambiente durante 2 horas. Uma amostra de soro de teste foi diluída a 1/100, e, então, a solução foi diluída em série 2 vezes para fazer um total de 10 amostras de teste com um fator de diluição de 1/100 a 1/256.000). Após o bloqueio, cada poço foi lavado com 300 µl de tampão de lavagem e, em seguida, cada amostra de teste foi adicionada a cada célula e incubada à temperatura ambiente por 2 horas. Após lavagem três vezes, 100 µl de uma diluição 1:50.000 de anticorpo de detecção secundária em tampão PBS foram adicionados a cada poço e incubados à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois de lavar três vezes novamente, 100 µl de solução de TMB foram adicionados a cada poço e deixados reagir em temperatura ambiente por 10 minutos e, em seguida, 50 µl de solução de parada contendo ácido sulfúrico 1 M foram adicionados a cada poço para interromper a reação, após isso, o valor de DO a 450 nm foi medido com um leitor de microplaca. O título de IgG anti-FcRn humano (hFcRn) resultante da imunização foi superior ao do soro pré-imune dos ratos.

[0198] Um total de três bibliotecas de hibridoma A, B e C fundidas usando polietilenoglicol foram feitas. Especificamente, os ratos transgênicos 1 e 5 foram usados para fazer a biblioteca de hibridoma A, e os ratos 2 e 6 foram usados para fazer a biblioteca de hibridoma B, e os ratos 3 e 4 foram usados para fazer a biblioteca de hibridoma C. Uma mistura de fusão de biblioteca de hibridoma para construir cada hibridoma a biblioteca foi cultivada em meio contendo HAT durante 7 dias, de modo que apenas as células fundidas com HAT fossem selecionadas. Células de hibridoma viáveis no meio HAT foram coletadas e cultivadas em meio HT por cerca de 6 dias e, em seguida, o sobrenadante foi coletado e a quantidade de IgG de rato no sobrenadante foi medida usando um kit IgG ELISA de rato (RD-biotech). Especificamente, cada amostra foi diluída a 1:100, e 100 µl da diluição foram adicionados a

cada poço de uma placa de ELISA e misturados com IgG antirrato conjugado com peroxidase, seguido por reação em temperatura ambiente por 15 minutos. 100 µl de solução de TMB foram adicionados a cada poço e deixados reagir à temperatura ambiente por 10 minutos e, em seguida, 50 µl de solução de parada contendo ácido sulfúrico 1 M foram adicionados a cada poço para interromper a reação. Em seguida, o valor de DO em 450 nm foi medido com um leitor de microplaca.

EXEMPLO 2: AVALIAÇÃO DA AFINIDADE DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO E CAPACIDADE DE BLOQUEIO DE LIGAÇÃO DE IGG DE ANTICORPOS ANTI-HFCRN DE BIBLIOTECAS DE HIBRIDOMA

[0199] Para analisar a ligação de anticorpos a hFcRn, foi realizada a mesma análise ELISA (pH 6,0 e pH 7,4) mencionada acima.

[0200] Usando os sobrenadantes de cultura das três bibliotecas de hibridoma, a avaliação da afinidade de ligação de hFcRn por FACS a 5 ng/ml e 25 ng/ml foi realizada em pH 6,0 e pH 7,4. Células HEK293 expressando FcRn humanas estáveis foram separadas de um frasco e, em seguida, suspensas em tampão de reação (0,05% de BSA em PBS, pH 6,0 ou pH 7,4). A suspensão foi diluída para uma densidade celular de 2×10^6 células/ml e 50 µl da diluição foram adicionados a cada poço de uma placa de 96 poços. Em seguida, 50 µl do sobrenadante de cultura da biblioteca de hibridoma foram diluídos para cada um de 10 ng/ml e 50 ng/ml foram adicionados a cada poço e suspensos para permitir que o anticorpo se ligue. O anticorpo de cabra anti-IgG de coelho A488 foi diluído a 1:200 em tampão de reação e 100 µl da diluição foram adicionados a cada poço e misturados com os péletes de célula para realizar uma reação de ligação e, em seguida, 150 µl de tampão de reação foram adicionados a cada poço. A medição foi realizada em FACS (BD).

[0201] A avaliação da capacidade de bloqueio de FcRn humano da biblioteca de hibridoma por FACS foi realizada a pH 6,0. Especificamente, células HEK293 naïve e células HEK293 com superexpressão

de FcRn humano foram suspensas em tampão de reação (0,05% de BSA em PBS, pH 6,0). As células 1×10^5 foram adicionadas a uma placa de 96 poços, e tratou-se com cada um dos 4 nM de cada biblioteca de hibridoma sobrenadante da cultura e 0,4 nM de uma diluição de 10 vezes do sobrenadante. Para confirmar a capacidade de bloqueio de hlgG, 100 nM de A488-hlgG1 foram adicionados a cada poço e, em seguida, incubados em gelo por 90 minutos. Após a conclusão da reação, os sedimentos celulares foram lavados com 100 μ l de tampão de reação e transferidos para um tubo de fundo redondo em forma de U, seguido de medição em FACS. A quantidade de 100 nM de A488-hlgG1 restante nas células estáveis com superexpressão de FcRn humano foi medida e, em seguida, o bloqueio (%) foi calculado. Como um controle de isótipo, foi usado hlgG1, e como um controle positivo, o anticorpo HL161-1Ag desenvolvido anteriormente foi usado para avaliar comparativamente o efeito de bloqueio do anticorpo. Cada controle foi analisado em concentrações de 1 μ M e 2 μ M, e a amostra da biblioteca de hibridoma foi medida em duas concentrações de 0,4 nM e 4 nM.

EXEMPLO 3: ISOLAMENTO DE CLONE DE HIBRIDOMA POR FACS E SELEÇÃO DE ANTICORPOS HUMANOS

[0202] Usando a biblioteca de hibridoma A mostrando a maior afinidade de ligação de FcRn humano e efeito de bloqueio, os clones foram isolados por FACS (citometria de fluxo) para obter assim um total de 442 clones únicos. Os monoclonos isolados foram cultivados em meio HT e o sobrenadante foi coletado. Os clones de hibridoma que expressam anticorpos que se ligam a hFcRn no sobrenadante foram selecionados por FACS.

[0203] O RNA foi isolado a partir de 100 monoclonos selecionados por análise FACS e o RNA isolado foi sequenciado. No sequenciamento da primeira etapa, 88 dos 100 monoclonos foram sequenciados e divididos de acordo com a sequência de aminoácidos em um total de 35

grupos (G1 a G38). Os sobrenadantes de cultura dos clones representativos de 33 grupos excluindo dois clones (G33 e G35) cujos meios não estavam disponíveis foram diluídos a uma concentração de 100 ng/ml, e a afinidade de ligação para hFcRn foi avaliada por ELISA.

[0204] Da mesma maneira como descrito acima, a avaliação da afinidade de ligação de hFcRn por FACS foi realizada em pH 6,0 e 7,4. A ordem da afinidade de ligação dos clones foi semelhante entre os pHs e a intensidade de ligação apareceu em vários níveis.

[0205] Além disso, a avaliação dos efeitos de bloqueio de hFcRn dos 33 clones foi realizada por FACS em pH 6,0. O bloqueio (%) foi calculado com base no valor de MFI medido. Com base nos resultados da análise da % de bloqueio a uma concentração de 1.667 pM, os clones foram divididos em um total dos quatro grupos seguintes: grupo A: 70 a 100%; grupo B: 30 a 70%; grupo C: 10 a 30%; e grupo D: 10% ou menos.

[0206] Para a análise cinética dos clones de hibridoma por SPR, o FcRn humano foi imobilizado e, em seguida, a análise foi realizada usando a cultura de hibridoma como analito.

[0207] Entre os cinco clones de hibridoma, os genes de 18 clones sem sítio de N-glicosilação ou cisteína livre nas sequências de CDR dos grupos A e B divididos de acordo com os resultados da análise do efeito de bloqueio de hFcRn foram convertidos em sequências de IgG humanas completas.

[0208] Especificamente, a similaridade da sequência de aminoácidos entre o VH e VL dos 18 anticorpos selecionados e o grupo de anticorpos da linha germinativa humana foi examinada usando o programa Ig BLAST da página da web do NCBI.

[0209] Para clonar os 18 genes de anticorpos humanos, sítios de reconhecimento de enzimas de restrição foram inseridos em ambas as

extremidades dos genes da seguinte maneira. EcoRI/ApaI foram inseridos no domínio variável de cadeia pesada (VH); EcoRI/XhoI foram inseridos no domínio variável lambda de cadeia leve (VL (λ)); os sítios de reconhecimento da enzima de restrição EcoRI/NheI foram inseridos no domínio variável kappa de cadeia leve (VL(κ)). No caso do domínio variável da cadeia leve, a sequência do gene lambda da cadeia leve (VL(λ)) foi ligada ao gene da região da constante da cadeia leve humana (LC(λ)) durante a clonagem do gene e a variável kappa de cadeia leve (a sequência do gene VL(κ)) foi ligada ao gene da região constante da cadeia leve humana (LC(κ)).

[0210] Na clonagem em vetores de expressão pCHO1.0 para expressão de anticorpos em células animais, os genes da cadeia leve e da cadeia pesada foram inseridos após clivagem com as enzimas de restrição EcoRV, PaeI, AvrII e BstZ17I. A fim de examinar se os vetores de expressão de pCHO1.0 contendo os 18 genes de anticorpos humanos selecionados eram consistentes com as sequências de genes sintetizados, foi realizada a sequenciação de DNA.

[0211] Usando os vetores de expressão pCHO1.0 que são sistemas de expressão de células animais contendo todos os genes da cadeia leve e da cadeia pesada do anticorpo, IgG humana inteira foi expressa. O anticorpo humano foi obtido por transfecção transiente do DNA de plasmídeo de cada um dos anticorpos em células CHO-S e purificação do anticorpo, segregado para o meio, por coluna de proteína A.

[0212] IgG humana foi injetada em camundongos que expressam hFcRn Tg32 (hFcRn+/+, h β 2m+/+, mFcRn-/-, m β 2m-/-) (Laboratório Jackson) e, em seguida, os 18 anticorpos humanos convertidos para as sequências de IgG humana foram administrados aos camundongos para examinar se os anticorpos influenciam o catabolismo da IgG humana.

[0213] Com base nos resultados *in vitro* da análise de afinidade de

ligação (K_D) para o antígeno e a análise de afinidade de ligação de FcRn humano e efeito de bloqueio por FACS, e a análise *in vivo* do catabolismo da IgG humana, quatro proteínas de anticorpos anti-FcRn humanos (HL161A, HL161B, HL161C e HL161D) foram selecionados (**Figura 1**). Além disso, um anticorpo HL161BK sem sítio de N-glicosilação foi preparado substituindo a asparagina (N) na posição 83 do domínio variável de cadeia pesada do anticorpo HL161B por lisina (K). Um anticorpo HL161BKN (RVT-1401) também foi preparado substituindo as lisinas (K) nas posições 238 e 239 da cadeia pesada (ou seja, dentro da região constante da cadeia pesada de IgG1) do anticorpo HL161BK por alaninas (A). Sequências de nucleotídeos, sequências de aminoácidos e sequências de CDR de anticorpos FcRn humanos selecionados são mostradas nas Tabelas 1 a 5.

TABELA 1. SEQUÊNCIAS POLINUCLEOTÍDICAS DE DOMÍNIOS VARIÁVEIS DE CADEIA PESADA E LEVE DE ANTICORPOS FCRN HUMANOS SELECIONADOS

Nome do anticorpo	Cadeia pesada sequência de domínio variável		Cadeia leve sequência de domínio variável	
	SEQ ID NO.	Sequência polinucleotídica	SEQ ID NO.	Sequência polinucleotídica
HL161A	1	GAAGTGCAGC TGCTGGAATC CGGCGGAGGC CTGGTGCAGC CTGGCGGCTC TCTGAGACTG TCCTGCGCCG CCTCCGAGTT CACCTTCGGC AGCTGCGTGA TGACCTGGT CCGACAGGCT CCCGGCAAGG GCCTGGAATG GGTGTCCGTG ATCTCCGGCT CCGGCGGCTC CACCTACTAC GCCGACTCTG TGAAGGCCG GTTCACCATC TCCCGGGACA ACTCCAAGAA CACCCTGTAC CTGCAGATGA ACTCCCTGCG GGCCGAGGAC AC CGCCGTGT ACTACTGCGC CAAGACCCCC TGGTGGCTGC GGTCCCCCTTCTTCGATTAC TGGGGCCAGG GCACCTTGGT GACAGTGCC TCC	11	TCTTACGTGC TGACCCAGCC CCCCTCCGTG TCTGTGGCTC CTGGCCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCACC TCCGTGCACT GGTATCAGCA GAAGCCCGGC CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT GCACGAC TCCGACCGGC CTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGGCT CCAACTCCGG CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GACGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTCGA GACTCCTCCT CCGACCACGT GATCTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGACCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCTG
HL161B	3	CAACTGTTGC TCCAGGAATC CGGTCCTGGT CTTGTAAAGC CATCTGAGAC TCTCTCCCTT ACCTGTACCG TTAGCGGAGG AAGTCTTTCC TCAAGCTTCT CCTACTGGGT GTGGATCAGA CAGCCTCCCG GAAAAGGGTT GGAGTGGATTGGCACAATAT ACTACTCCGG CAACACTTAC TATAACCCCA GCCTGAAGAG CAGGCTGACT ATCTCTGTGC ACACCAAGTAA AAATCACTTT TCTCTGAATC TGTCTCAGT GACCCGAGCC GACACCGCCG	13	TCTTACGTGC TGACCCAGTC CCCCTCCGTG TCCGTGGCTC CTGGCCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCAAG TCCGTGCACT GGTATCAGCA GAAGCCCGGC CAGGCCCCCG TGCTGGTGGT GTACGACGAC TCCGACCGGC CCTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGCCT CCAACTCCGG CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GAC

		TGTATTATTG CGTCTGGCGC GCCGG- GATTG TGACAGGCTA TCTGGATTCA TGGGGCCAGG GGACATTGGT TACAG- TGCT AGT		CGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTG- TGG GACTCCTCCT CCGACCACGT GGTGTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGA- CCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG
HL161BK (HL161BKN)	5	CAGCTGCTGC TGCAAGAATC CGG- CCCTGGC CTGGTAAAC CCTCCGAGAC ACTGTCCCTG ACCTGCACCG TGTCGG- CGG CTCCCTGTCC TCCAGCTTCT CCTACTGGGT CTGGATCCGG CAG- CCCCCTG GCAAGGGCCT GGAATGGATC GGCACCATCT ACTACTCCGG CAACACC- TAC TACAACCCCA GCCTGAAGTC CCGGCTGACC ATCTCCGTGG ACAC- CTCAA GAACCACTTC AGCCTGAAGC TGCTCTCCGT GACCGCCGCT GACAC- CGCCG TGACTACTG TGCCAGAAGG GCCGGCATCC TGACCGGCTA CCTGGA- CTCT TGGGGCCAGG GCACCCTGGT GA- CAGTGTC TCC	15	TCTTACGTGC TGACCCAGTC CCCCCTCCGTG TCCGTGGCTC CTGG- CCAGAC CGCCAGAATC ACCTGTGGCG GCAACAACAT CGGCTCCAAG TCCGTG- CACT GGTATCAGCA GAAGCCCGC CA- GGCCCCG TGCTGGTGGT GTACGGA- CGAC TCCGACCGGC CCTCTGGCAT CCCTGAGCGG TTCTCCGCT CCAAC- TCCGG CAACACCGCC ACCCTGACCA TCTCCAGAGT GGAAGCCGGC GA- CGAGGCCG ACTACTACTG CCAAGTG- TGG GACTCCTCCT CCGACCACGT GGTGTTCGGC GGAGGCACCA AGCTGA- CCGT GCTGGGCCAG CCTAAGGCCG CTCCCTCCGT GACCCTG
HL161C	7	CAGGTGCAGC TCGTGCAGTC CGGC- CAGAG GTCAAAAAGC CTGGTGCATC TGTGAAAGTG AGTTGCAAGG CTAGCGG- CTA CACCTTTACC GGATGTTATA TGCATTGGGT ACGCCAAGCC CCCGGA- CAAG GCTTGAATG GATGGGGCGT AT- CAACCCAA ACTCTGGCGG GACTAAT- TAC GCCCAGAAGT TTCAGGGGAA GGTGACTATG ACAAGGGACA CATCCA- TATC CACCGCTTAT ATGGACCTGT CTCGACTGCG GTCTGATGAT ACAGCCG- TTT ATTACTGCGC CAGAGACTAC AGCG- GATGGA GCTTCGATTA TTGGGGCCAG GGTACTTTGG TCACAGTTTC AAGT	17	GACATCCAGA TGACCCAGTC ACCAT- CATCC CTTTCCGCAT CTGTGGAGA TAGAGTACT ATCACCTGCA GGGCTT- CTCA AGGTATTCC AACTACCTCG CCTGGTTCCA GCAAAGCCA GGTAAAG- CCC CAAAGAGCTT GATCTACGCC GCTT- CTAGTC TGACAGTGG AGTTCCAGT AAGTTCTCCG GCTCTGGCAG TGGCACA- GAT TTTACCTTGA CCAITTCAG CCGT- CAGTCT GAGGATTCG CTACCTACTA TTGTCAGCAG TATGACAGCT ATCCCCCAC ATTTGGGGG GGCAC- TAAGG TGGAGATAAA ACGGACAGTG GCTGCCCTT CTGTCTTTAT T
HL161D	9	CAGCTGCAGT TGACAGGAGTC AGG- CCCCGGT TTGGTTAAGC CTTCTGAAAC CCTTTCTCTC ACATGCACAG TATCCGG- TGG CTCCATCTCC AGTTCAAGTT AC- TACTGGGG ATGGATCCGG CAAC- CCCCAG GAAAAGGGCT GGAGTGGATT GGCAATATAT ATTACTCTGG GTCCACC- TAT TACAACCTT CCCTGATGAG TAGAGTGACC ATCAGCGTGG ACACAAG- CAA AAACCAATTC AGCCTGAAGC TTTC- TAGCGT GACCGCTGCC GACACAGCTG TCTATTACTG TGCCCGCCAG CTTAGT- TATA ACTGGAATGA TAGGCTGTTT GAT- TACTGGG GCCAGGGGAC TCTCGTTACA GTCAGCAGC	19	AGCTATGAGC TGACCCAGCC TCTGAG- CGTA TCTGTCGCTC TCGCCAGAC AG- CCAGAATT ACCTGTGGCG GCAATAACAT AGGATCCAAA AATGTTCACT GGTATCA- GCA AAAACCTGGC CAAGTCCCG TGCTCGTAT CTACCGGGAC TCTAAC- CGAC CCAGTGGAAT CCCCAGAACCG TTTAGCGGTT CCAACTCTGG AAATACA- GCT ACTCTGACTA TCTCCAGGGC TCA- GGCCGGG GATGAGGCCG ATTACTACTG CCAGGTGTGG GACTCAAGCA CAGTGG- TCTT CGGCGGAGGT ACCAAGTTGA CTGTTCTTGG GCAGCCAAAG GCCG- CACCTT CAGTGACCCT L

TABELA 2. SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS DE DOMÍNIOS VARIÁVEIS DE CADEIA PESADA E DE CADEIA LEVE DE ANTICORPOS FCN HUMANOS SELECIONADOS

Nome do anticorpo	Cadeia pesada sequência de domínio variável		Cadeia leve sequência de domínio variável	
	SEQ ID NO.	Sequência de aminoácidos	SEQ ID NO.	Sequência de aminoácidos
HL161A	2	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASEFTFG SCVMTWVRQA PGKLEWVSV IS- GSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVVYCAKTP WWLRSPPFDY WGQGLTVTVSS	12	SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGN- NIGST SVHWYQQKPG QAPVLVHDD SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTI- SVEAG DEADYYCQVR DSSSDHVFIFG GGTKLTVLQG PKAAPSVTL

HL161B	4	QLLLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLNLSVTA DTAVVYCARR AGILTYGLDS WGQGLTVTVSS	14	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGN- NIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTIS- RVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVF GGTKLTVLGG PKAAPSVTL
HL161BK (HL161BKN)	6	QLLLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYYSNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLKLSVTA DTAVVYCARR AGILTYGLDS WGQGLTVTVSS	16	SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGN- NIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTIS- RVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVF GGTKLTVLGG PKAAPSVTL
HL161C	8	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GCMHWVRQA PGQGLEWGR INPNSGG- TNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MDLSRL- RSDD TAVVYCARY SGWSFDYWGG GTLTVTVSS	18	DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRAS- QGIS NYLAWFQQKP GKAPKSLIYA ASS- LQSGVPS KFSGSGSGTD FTLTISLSQS EDFATYYCQQ YDSYPTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFI
HL161D	10	QLQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGGSIS SSSYWGWIR QPPGKGLEWI GNIYYSNTY YNPSLMSRVT ISVDTSKNQF SLKLSVTA DTAVVYCARR LSYNWNDRLF DYWGQG- TLVT VSS	20	SYELTQPLSV SVALGQTARI TCGGN- NIGSK NVHWYQQKPG QAPVLVIYRD SNRPSGIPER FSGNSGNTA TLTIS- RAQAG DEADYYCQVW DSSTVVFVGG TKLTVLGGPK AAPSVTL

**TABELA 3. SEQUÊNCIAS POLINUCLEOTÍDICAS DE CADEIA PE-
SADA DE COMPRIMENTO TOTAL E CADEIA LEVE DE ANTICORPOS
FCRN HUMANOS SELECIONADOS**

Nome do an- ticorpo	Sequência de cadeia pesada		Sequência de cadeia leve	
	SEQ ID NO.	Sequência polinucleotídica	SEQ ID NO.	Sequência polinucleotídica
HL161BKN	45	CAG CTG CTG CTG CAA GAA TCC GGC CCT GGC CTG GTG AAA CCC TCC GAG ACA CTG TCC CTG ACC TGC ACC GTG TCC GGC GGC TCC CTG TCC TCC AGC TTC TCC TAC TGG GTC TGG ATC CGG CAG CCC CCT GGC AAG GGC CTG GAA TGG ATC GGC ACC ATC TAC TAC TCC GGC AAC ACC TAC TAC AAC CCC AGC CTG AAG TCC CGG CTG ACC ATC TCC GTG GAC ACC TCC AAG AAC CAC TTC AGC CTG AAG CTG TCC TCC GTG ACC GCC GCT GAC ACC GCC GTG TAC TAC TGT GCC AGA AGG GCC GGC ATC CTG ACC GGC TAC CTG GAC TCT TGG GGC CAG GGC ACC CTG GTG ACA GTG TCC TCC GCC TCC ACC AAG GGC CCC TCC GTG TTC CCT CTG GCC CCC TCC AGC AAG TCC ACC TCT GGC GGC ACC GCT GCC CTG GGC TGT CTG GTG AAA GAC TAC TTC CCC GAG CCC GTG ACC GTG TCC TGG AAC TCT GGC GCC CTG ACC TCC GGC GTG CAC ACC TTC CCT GCC GTG CTG CAG TCC TCC GGC CTG TAC TCC CTG TCC AGC GTG GTG ACC GTG CCC TCC AGC TCT CTG GGC ACC CAG ACC TAC ATC TGC AAC GTG AAC CAC AAG CCC TCC AAC ACC AAG GTG GAC AAG CGG GTG GAA CCC AAG TCC TGC GAC AAG ACC CAC ACC TGT CCC CCC TGT CCT GCC CCT	47	TCT TAC GTG CTG ACC CAG TCC CCC TCC GTG TCC GTG GCT CCT GGC CAG ACC GCC AGA ATC ACC TGT GGC GGC AAC AAC ATC GGC TCC AAG TCC GTG CAC TGG TAT CAG CAG AAG CCC GGC CAG GCC CCC GTG CTG GTG GTG TAC GAC GAC TCC GAC CGG CCC TCT GGC ATC CCT GAG CGG TTC TCC GCC TCC AAC TCC GGC AAC ACC GCC ACC CTG ACC ATC TCC AGA GTG GAA GCC GGC GAC GAG GCC GAC TAC TAC TGC CAA GTG TGG GAC TCC TCC TCC GAC CAC GTG GTG TTC GGC GGA GGC ACC AAG CTG ACC GTG CTG GGC CAG CCT AAG GCC GCT CCC TCC GTG ACC CTG TTC CCC CCA TCC TCC GAG GAA CTG CAG GCC AAC AAG GCC ACC CTG GTC TGC CTG ATC TCC GAC TTC TAC CCT GGC GCC GTG ACC GTG GCC TGG AAG GCC GAC AGC TCT CCT GTG AAG GCC GGC GTG GAA ACC ACC ACC CCC TCC AAG CAG TCC AAC AAC AAA TAC GCC GCC TCC TCC TAC CTG TCC CTG ACC CCC GAG CAG TGG AAG TCC CAC CGG TCC TAC AGC TGC CAA GTG ACA CAC GAG GGC TCC ACC GTG GAA AAG ACC GTG GCC CCT ACC GAG TGC TCC

		<p>GAA GCT GCT GGC GGC CCT AGC GTG TTC CTG TTC CCC CCA AAG CCC AAG GAC ACC CTG ATG ATC TCC CGG ACC CCC GAA GTG ACC TGC GTG GTG GTG GAC GTG TCC CAC GAG GAC CCT GAA GTG AAG TTC AAT TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAA GTG CAC AAC GCC AAG ACC AAG CCC AGA GAG GAA CAG TAC AAC TCC ACC TAC CGG GTG GTG TCC GTG CTG ACC GTG CTG CAC CAG GAC TGG CTG AAC GGC AAA GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAG GCC CTG CCT GCC CCC ATC GAA AAG ACC ATC TCC AAG GCC AAG GGC CAG CCC CGC GAG CCC CAG GTG TAC ACA CTG CCC CCT AGC CGG GAA GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTG TCC CTG ACA TGC CTG GTG AAG GGC TTC TAC CCC TCC GAC ATT GCC GTG GAA TGG GAG TCC AAC GGC CAG CCC GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACC CCC CCT GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCA TTC TTC CTG TAC TCC AAG CTG ACC GTG GAC AAG TCC CGG TGG CAG CAG GGC AAC GTG TTC TCC TGC TCC GTG ATG CAC GAG GCC CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAG TCC CTG TCC CTG AGC CCC GGC</p>		
--	--	--	--	--

TABELA 4. SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA PESADA DE COMPRIMENTO TOTAL E CADEIA LEVE DE ANTICORPOS FCRN HUMANOS SELECIONADOS

Nome do anticorpo	Sequência de cadeia pesada		Sequência de cadeia leve	
	SEQ ID NO.	Sequência de aminoácidos	SEQ ID NO.	Sequência de aminoácidos
HL161BKN	46	<p>QLLLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGGSLS SSFSYWVWIR QPPGKGLEWI GTIYSGNTY YNPSLKSRLT ISVDTSKNHF SLKLSVTAA DTAVVYCARR AGILTYLDS WGQGLTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFAVLQS SGLYS- LSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKHTC PPCPAPEAAG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVD- GVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYK- CKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKG- FYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGGSFFL YSKLTVDKSR WQQGN- VFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG</p>	48	<p>SYVLTQSPSV SVAPGQTARI TCGGN- NIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVYDD SDRPSGIPER FSASNSGNTA TLTIS- RVEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVFG GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPS- SEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAAS- SYL SLTPEQWKSH RSYSQCQVTHE GSTVEKTVAP TECS</p>

TABELA 5. SEQUÊNCIAS DE CDR DE DOMÍNIOS VARIÁVEIS DE CADEIA PESADA E DE CADEIA LEVE DE ANTICORPOS FCRN HUMANOS SELECIONADOS

Anticorpo	CDR de domínio variável de cadeia pesada			CDR de domínio variável de cadeia leve		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
SEQ ID NO.	21	22	23	24	25	26
HL161A	SCVMT	VIS- GSGGSTYYADSV KG	TPWWLRS- PFFDY	GGNNIGSTSVH	DDSDRPS	VRDSSSDHVI
SEQ ID NO.	27	28	29	30	31	32
HL161B (HL161BK) (HL161BKN)	FSYVV	TIYYSGNTYYN- PSLKS	RAGILTYLDS	GGNNIGSKSVH	DDSDRPS	QVWDSSTDHVV
SEQ ID NO.	33	34	35	36	37	38
HL161C	GCYMH	RINPNSGG- TNYAQKFQG	DYSGWSFDY	RASQGISNYLA	AASSLQS	QQYDSYPPTF
SEQ ID NO.	39	40	41	42	43	44
HL161D	SYWVG	NIYYSGSTYYN- PSLMS	QLSYNWDR- LFDY	GGNNIGSKNVH	RDSNRPS	QVWDSSTVV

EXEMPLO 4: MEDIÇÃO DA AFINIDADE DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO DE ANTICORPOS HL161A, HL161B, HL161C E HL161D POR RESSONÂNCIA DE PLÁSMON DE SUPERFÍCIE (SPR)

[0214] As afinidades de ligação dos anticorpos HL161A, HL161B, HL161C e HL161D foram medidas por SPR immobilizando hFcRn solúvel em água como um ligante em um chip Proteon GLC (Bio-Rad) e medindo a afinidade. A análise cinética foi realizada usando um sistema Proteon XPR36. FcRn humano solúvel em água (shFcRn) foi imobilizado em um chip GLC e uma amostra de anticorpo foi deixada reagir a uma concentração de 5, e os resultados do sensograma foram obtidos. Na análise cinética, foi usado um modelo de ligação de Langmuir 1:1, a análise foi repetida seis vezes em cada um em pH 6,0 e pH 7,4, e o valor médio de K_D foi calculado. Após a etapa de imobilização, o chip foi ativado nas condições de EDAC/NHS 0,5X, 30 μ l/min e 300 segundos. Para a imobilização, shFcRn foi diluído em tampão acetato (pH 5,5) para concentrações de 2 μ g/ml e 250 μ l, e a diluição foi deixada fluir no chip a uma taxa de 30 μ l/min. Quando um nível de imobilização de 200 a 300

RU foi atingido, a reação foi interrompida. Em seguida, a desativação foi realizada com etanolamina a uma taxa de 30 $\mu\text{l}/\text{min}$ por 300 segundos. Cada um dos anticorpos HL161 foi diluído em série 2 vezes a partir de uma concentração de 10 nM a 5 nM, 2,5 nM, 1,25 nM, 0,625 nM, 0,312 nM, etc., preparando assim as amostras. A diluição da amostra foi realizada usando 1X PBST (pH 7,4) ou 1X PBST (pH 6,0) em cada pH. Para a análise da amostra, a associação foi realizada a 50 $\mu\text{l}/\text{min}$ por 200 segundos, e a etapa de dissociação foi realizada a 50 $\mu\text{l}/\text{min}$ por 600 segundos, após o que a regeneração foi realizada usando tampão de glicina (pH 2,5) a 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ por 18 segundos. A análise cinética de cada amostra foi repetida seis vezes e, em seguida, a afinidade de ligação ao antígeno média (K_D) foi medida. Os parâmetros cinéticos dos anticorpos, que resultaram da análise de SPR, são mostrados na Tabela 6 (**Figura 2A a Figura 2H**).

TABELA 6. RESULTADOS DA ANÁLISE CINÉTICA DE ANTICORPO POR SPR IMOBILIZADO POR FCRN HUMANO

Anticorpo	pH 6,0			pH 7,4		
	$k_{\text{ass}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{dis}} (\text{s}^{-1})$	$K_D (\text{M})$	$k_{\text{ass}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{dis}} (\text{s}^{-1})$	$K_D (\text{M})$
HL161A	$1,81 \times 10^6$	$3,26 \times 10^{-4}$	$1,80 \times 10^{-10}$	$1,32 \times 10^6$	$3,27 \times 10^{-4}$	$2,47 \times 10^{-10}$
HL161B	$9,12 \times 10^5$	$7,35 \times 10^{-4}$	$8,07 \times 10^{-10}$	$7,10 \times 10^5$	$1,25 \times 10^{-3}$	$1,76 \times 10^{-9}$
HL161C	$1,74 \times 10^6$	$3,32 \times 10^{-4}$	$1,91 \times 10^{-10}$	$1,36 \times 10^6$	$3,16 \times 10^{-4}$	$2,32 \times 10^{-10}$
HL161D	$9,70 \times 10^5$	$1,38 \times 10^{-3}$	$1,43 \times 10^{-9}$	$6,99 \times 10^5$	$1,24 \times 10^{-3}$	$1,78 \times 10^{-9}$
hlgG ₁	$3,2 \times 10^5$	$4,6 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-9}$	Sem ligação	Sem ligação	Sem ligação

EXEMPLO 5: ANÁLISE DE LIGAÇÃO DE ANTICORPOS HL161A E HL161B A FCRN HUMANO POR FACS

[0215] Usando células HEK293 estáveis que expressam FcRn humano, a ligação a FcRn em cada pH foi analisada usando um sistema FACS. O teste de ligação FcRn usando FACS foi realizado em tampão de reação em pH 6,0 e pH 7,4. Especificamente, 100.000 células HEK293 estáveis expressando FcRn humano foram lavadas com tampão PBS e centrifugadas em uma microcentrífuga de mesa a 4.500 rpm por 5 minutos para obter péletes de células. O anticorpo foi adicionado

a 100 µl de PBS de pH 6,0 ou pH 7,4/EDTA 10 mM. Os péletes de células restantes foram suspensos em tampão de reação e a contagem de células foi realizada. 10 µl da suspensão de células foram adicionados em uma lâmina, e o número de células na suspensão de células foi contado em um sistema TC10, após o qual a suspensão de células foi diluída com tampão de reação para uma concentração de células de 2×10^6 células/ml. Cada amostra de anticorpo foi diluída para 500 nM. Para análise em pH 6,0, a diluição foi diluída para 20 nM em uma placa de fundo em V de 96 poços e 50 µl da diluição foram adicionados a cada poço. Para análise em pH 7,4, a amostra de anticorpo 500 nM foi diluída por diluição em série de 3 vezes e analisada a uma concentração que varia de 250 nM a 0,11 nM. 50 µl das células diluídas para 2×10^6 células/ml foram adicionados a cada poço e suspensas. A placa foi montada em um rotador a 4 °C e girada em um ângulo de 15° e 10 rpm por 90 minutos. Após a conclusão da reação, a placa foi retirada do rotador e centrifugada a 2.000 rpm por 10 minutos, e o sobrenadante foi removido. O anticorpo de cabra anti-hlgG A488 foi diluído a 1:200 em tampão de reação e 100 µl da diluição do anticorpo foram adicionados a cada poço e suspensos. Em seguida, a placa foi montada novamente em um rotador a 4°C e girada em um ângulo de 15° e 10 rpm por 90 minutos. Após a conclusão da reação, a placa foi retirada do rotador e centrifugada a 2.000 rpm por 10 minutos, e o sobrenadante foi removido. Após o procedimento de lavagem ter sido realizado mais uma vez, 100 µl de tampão de reação foram adicionados a cada poço para dissolver os péletes de células, e a placa foi transferida para um tubo de ensaio azul. Em seguida, 200 µl de tampão de reação foram adicionados a cada poço e, em seguida, a medição foi realizada em FACS. A medição FACS foi realizada nas seguintes condições: FS 108 volts, SS 426 volts, FL1 324 volts, FL2 300 volts. Essas células foram analisadas por FACS usando o software BD FACSDiva™ v6.1.3 (BD Bioscience). Os resultados foram

expressos como Intensidade Média de Fluorescência (MFI) (**Figura 3**). Os anticorpos HL161A e HL161B apresentaram valores de MFI de 10,59 e 8,34, respectivamente, a uma concentração de 10 nM e pH 6,0. Em pH 7,4 e uma concentração de 0,11 a 250 nM, os anticorpos apresentaram valores de EC50 (Concentração Efetiva de 50%) de 2,46 nM e 1,20 nM, respectivamente, conforme analisado por regressão logística de 4 parâmetros usando os valores de MFI.

EXEMPLO 6: ANÁLISE DOS EFEITOS DE BLOQUEIO DE ANTICORPOS HL161A E HL161B POR FACS

[0216] Células HEK293 que expressam hFcRn na superfície celular foram tratadas com os anticorpos HL161A e HL161B (previamente analisados por sua afinidade de ligação para FcRn humano de superfície celular), e os efeitos de bloqueio dos anticorpos foram examinados com base em uma redução na ligação de Alexa-HlgG1 marcado com Fluo-488. O procedimento de análise foi realizado da seguinte maneira:

[0217] 2 ml de 1 x TE foram adicionados a cada tipo de células HEK293 naïve e células HEK293 estáveis com superexpressão de FcRn humano, que foram incubadas em uma incubadora de 5% de CO₂ a 37 °C por 1 minuto. As células foram recuperadas dos frascos e 8 ml de tampão de reação (pH 6,0) foram adicionados a eles, após isso, as células foram transferidas para um tubo cônico de 50 ml. A suspensão de células foi centrifugada a 2.000 rpm por 5 minutos para remover o sobrenadante, e 1 ml de tampão de reação (pH 6,0) foi adicionado a cada sedimento celular. Em seguida, a suspensão de células foi transferida para um tubo Eppendorf novo de 1,5 ml. Em seguida, a suspensão de células foi centrifugada a 4.000 rpm por 5 minutos, e o sobrenadante foi removido. Em seguida, o tampão de reação (pH 6,0) foi adicionado ao sedimento de células remanescente e o número de células da suspensão de células foi contado. Finalmente, a suspensão de células foi diluída com tampão de reação para uma concentração de células de 2,5 x

10⁶ células/ml.

[0218] Cada amostra de anticorpo foi diluída para 400 nM e, em seguida, diluída por diluição em série de 4 vezes em uma placa de fundo em V de 96 poços. 50 µl da amostra diluída para uma concentração final de 200 nM a 0,01 nM foram adicionados a cada poço. Em seguida, 10 µl de Alex488-hIgG1 foram diluídos com tampão de reação 1 µM (pH 6,0) em cada poço. Finalmente, 40 µl de células diluídas para uma concentração de células de 2,5 x 10⁶ células/ml foram adicionadas a cada poço e suspensas. A placa foi montada em um rotador a 4 °C e girada em um ângulo de 15° e 10 rpm por 90 minutos. Após a conclusão da reação, a placa foi retirada do rotador e centrifugada a 2.000 rpm por 10 minutos para remover o sobrenadante. 100 µl de tampão de reação foram adicionados a cada poço para dissolver os péletes de células e a placa foi transferida para um tubo de ensaio azul. Em seguida, 200 µl de tampão de reação foram adicionados a cada poço e a medição foi realizada em FACS. A medição FACS foi realizada nas seguintes condições: FS 108 volts, SS 426 volts, FL1 324 volts, FL2 300 volts. Essas células foram analisadas por FACS usando o software BD FACSDiva™ v6.1.3 (BD Bioscience). Os resultados foram expressos como intensidade média de fluorescência (MFI). O MFI do grupo de teste foi processado após subtrair o valor de MFI medido das células sozinho (sinal de fundo). A porcentagem da MFI do tubo contendo competidor em relação a 100% de um tubo de controle (Alexa Fluor 488 sozinho, e sem competidor) foi calculada.

$$\text{Bloqueio (\%)} = \left\{ \frac{\text{MFI de hFcRn estável (Competidor + A488-hIgG1)} - \text{MFI de HEK293 (A488-hIgG1)}}{\text{MFI de hFcRn estável (A488-hIgG1)} - \text{MFI de HEK293 (A488-hIgG1)}} \right\} \times 100$$

[0219] Quando o MFI foi menor do que o MFI do tubo contendo o competidor IgG1 humano, o anticorpo competidor foi determinado como possuindo uma alta taxa de competição. Com base nos efeitos de bloqueio medidos (%) dos anticorpos HL161A e HL161B nas condições de

pH 6,0 e concentração de 0,01 a 200 nM, foi realizada regressão logística de 4 parâmetros. Como resultado, foi demonstrado que os anticorpos HL161A e HL161B apresentaram valores de IC50 (concentração inibitória de 50%) de 0,92 nM e 2,24 nM, respectivamente (**Figura 4**).

EXEMPLO 7: TESTE PARA EFEITOS DE HL161A E HL161B EM CAMUNDONGOS MFCRN -/- HFCRN TRANSGÊNICOS 32 (TG32)

[0220] IgG humana foi injetada em camundongos Tg32 que expressam FcRn humano (hFcRn+/+, hβ2m+/+, mFcRn-/-, mβ2m-/-) (Laboratório Jackson) e, em seguida, HL161A e HL161B juntamente com IgG humana foram administrados aos camundongos a fim de examinar se os anticorpos influenciam o catabolismo de IgG humana.

[0221] Os anticorpos HL161A e HL161B e IgG humana (Green-cross, IVglobulinS) foram dispensados para administração de 4 dias na dose de 5, 10 e 20 mg/kg e armazenados, e tampão PBS (solução salina tamponada com fosfato) (pH 7,4) foi usado como veículo e um controle de IgG1 de 20 mg/kg. Camundongos FcRn Tg32 humanos foram adaptados por cerca de 7 dias e receberam água e ração *ad libitum*. Os ciclos de temperatura ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), umidade ($55 \pm 5\%$) e 12 horas de luz/12 horas de escuridão foram controlados automaticamente. Cada grupo de animais consistia em 4 camundongos. Para usar IgG humana como traçador, o hIgG conjugado com biotina foi preparado usando um kit (Pierce, nº Cat. 21327). À 0 hora, 5 mg/kg de biotina-hIgG e 495 mg/kg de IgG humana foram administrados por via intraperitoneal para saturar IgG *in vivo*. Às 24, 48, 72 e 96 horas após a administração de biotina-IgG, cada fármaco foi injetado por via intraperitoneal nas doses de 5, 10 e 20 mg/kg uma vez ao dia. Para a coleta de sangue, os camundongos foram levemente anestesiados com isoflurano (JW Pharmaceutical) e, em seguida, o sangue foi coletado do plexo retro-orbital usando um tubo capilar de micro-hematócrito heparinizado (Fisher) às 24, 48, 72, 96, 120 e 168 horas após a administração de biotina-IgG. Às 24, 48, 72 e 96

horas, o fármaco foi administrado após a coleta de sangue. Imediatamente após 0,1 ml de sangue total ter sido recebido em um tubo Eppendorf, o plasma foi separado por centrifugação e armazenado em um freezer (Thermo) a -70°C até a análise.

[0222] O nível de biotina-hIgG1 no sangue coletado foi analisado por ELISA da seguinte maneira. 100 µl de Neutravidina (Pierce, 31000) foram adicionados a uma placa de 96 poços (Costar, nº Cat.: 2592) a uma concentração de 1,0 µg/ml e, em seguida, revestido a 4°C por 16 horas. A placa foi lavada três vezes com tampão A (0,05% Tween-20, PBS 10 mM, pH 7,4) e depois incubada em tampão PBS contendo 1% BSA (pH 7,4) à temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão A e, em seguida, uma placa de Neutravidina foi preparada com tampão PBS contendo 0,5% BSA (pH 7,4) de modo a corresponder a 1 µg/ml. Uma amostra de sangue foi diluída em série 500 a 1.000 vezes em tampão B (100 mM MES, 150 mM NaCl, 0,5% BSA livre de IgG, 0,05% Tween-20, pH 6,0) e 150 µl da diluição foram adicionados a cada bem do prato. A amostra adicionada foi deixada reagir à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão A e, em seguida, 200 µl de anticorpo de cabra anti-humano conjugado a HRP 1 nM foram adicionados a cada poço e incubados a 37 °C por 2 horas. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão B gelado e, em seguida, 100 µl da solução de substrato tetrametilbenzidina (RnD, nº Cat. : DY999) foi adicionado a cada poço e deixado reagir à temperatura ambiente durante 15 minutos. 50 µl de solução de ácido sulfúrico 1,0 M (Samchun, nº Cat. : S2129) foi adicionado a cada poço para parar a reação, após o que a absorvância a 450 nm foi medida.

[0223] A concentração de biotina-IgG após 24 horas (aproximadamente T_{max} de biotina-IgG em camundongos; antes da ocorrência de catabolismo de biotina-IgG) foi fixada em 100%, e as porcentagens da

concentração em outros pontos de tempo em relação à concentração em 24 horas foram analisados. As meias-vidas do veículo e do controle de IgG1 de 20 mg/kg foram de 103 horas e 118 horas, respectivamente. As meias-vidas IgG do anticorpo HL161A foram de 30, 23 e 18 horas em doses variáveis. Além disso, o anticorpo HL161B mostrou meia-vida de IgG de 41, 22 e 21 horas (**Figura 5A e Figura 5B**).

EXEMPLO 8: TESTE PARA EFEITOS DE HL161A E HL161B EM MACACOS

[0224] Usando macacos-cinomolgos com uma homologia de 96% com FcRn humano, os níveis de IgG, IgA, IgM e albumina de macaco por administração dos anticorpos HL161A e HL161B foram analisados e os perfis farmacocinéticos (PK) dos anticorpos foram analisados.

1) ANÁLISE DA MUDANÇA NA EXPRESSÃO DA IMUNOGLOBULINA G NO SANGUE DO MACACO

[0225] Primeiro, uma mudança na IgG de macaco foi medida por análise ELISA. 100 µl de anticorpo IgG Fc anti-humano (BethylLab, A80-104A) foram carregados em cada poço de uma placa de 96 poços (Costar, nº Cat. : 2592) a uma concentração de 4,0 µg/ml e, em seguida, revestido a 4 °C por 16 horas. A placa foi lavada três vezes com tampão de lavagem (0,05% Tween-20, PBS 10 mM, pH 7,4) e depois incubada com tampão PBS contendo 1% BSA (pH 7,4) à temperatura ambiente durante 2 horas. O IgG de macaco padrão foi usado a uma concentração de 3,9 a 500 ng/ml, e a amostra de sangue foi diluída 80.000 vezes em tampão PBS contendo 1% de BSA (pH 7,4), e a diluição foi carregada na placa e incubada em temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão de lavagem e, em seguida, 100 µl de uma diluição de 20.000 vezes de anticorpo anti-hIgG (Biorad, 201005) foram carregados na placa e deixados reagir em temperatura ambiente por 1 hora. Após a lavagem de cada placa, 100 µl da solução de substrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (RnD, nº Cat. : DY999)

foi carregado na placa e deixado reagir à temperatura ambiente por 7 minutos, após o que 50 µl de solução de ácido sulfúrico 1,0 M (Samchun, nº Cat. : S2129) foram adicionados a cada poço para parar a reação. Para análise, a absorbância (OD) foi medida usando um leitor de absorbância de 450 nm e 540 nm (MD, Modelo: VersaMax). A alteração (%) no nível de IgG de macaco por administração dos anticorpos HL161A e HL161B é mostrada na Tabela 7 e Figuras 6A a 6C.

TABELA 7. MUDANÇA (%) NO NÍVEL DE IGG DE MACACO ATRAVÉS DA ADMINISTRAÇÃO DE HL161A E HL161B

Dia	Veículo	HL161A		HL161B	
		5 mg/kg	20 mg/kg	5 mg/kg	20 mg/kg
0 dia	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
0,5 dia	99,0±4,8	81,5 ± 1,8	101,5 ± 9,0	94,3 ± 5,4	96,2 ± 3,0
1 dia	97,6 ± 15,9	67,2 ± 2,0	86,2 ± 11,9	83,9 ± 24,7	94,1 ± 7,0
2 dias	97,8 ± 6,2	63,0 ± 3,3	74,2 ± 14	73,7 ± 11,3	71,7 ± 5,4
3 dias	104,5 ± 13,1	61,8 ± 8,0	59,2 ± 11,0	68,3 ± 9,3	61,3 ± 6,0
4 dias	100,9 ± 16,7	55,3 ± 4,1	45,1 ± 4,6	65,5 ± 12,2	44,3 ± 5,6
5 dias	103,4 ± 12,5	60,8 ± 8,3	38,8 ± 4,9	65,0 ± 11,9	38,4 ± 3,7
6 dias	113,3 ± 8,5	64,9 ± 11,7	39,7 ± 6,4	66,4 ± 11,3	39,0 ± 5,4
7 dias	116,9 ± 23,3	58,7 ± 4,7	39,6 ± 5,4	61,4 ± 8,0	37,5 ± 3,2
7,5 dias	92,4 ± 10,4	51,2 ± 7,2	38,7 ± 7,8	62,8 ± 8,3	39,3 ± 0,4
8 dias	94,6 ± 8,7	48,0 ± 9,3	36,1 ± 5,3	60,7 ± 7,5	39,6 ± 5,9
9 dias	117,6 ± 14,3	47,1 ± 4,4	33,8 ± 5,0	54,3 ± 6,9	31,0 ± 3,1
10 dias	115,1 ± 16,7	49,7 ± 8,9	29,6 ± 5,8	53,6 ± 4,9	32,8 ± 4,3
11 dias	114,6 ± 18,9	47,7 ± 4,2	30,4 ± 6,5	54,7 ± 4,2	39,9 ± 9,1
12 dias	109,5 ± 13,1	51,7 ± 3,1	32,9 ± 5,7	56,5 ± 4,7	46,7 ± 9,1
13 dias	111,1 ± 21,2	52,9 ± 6,4	35,7 ± 9,2	58,7 ± 3,8	45,4 ± 7,6
14 dias	128,9 ± 17,7	54,7 ± 4,2	37,8 ± 9,6	60,6 ± 4,2	53,8 ± 11,3
17 dias	95,6 ± 6,6	59,5 ± 10,3	40,2 ± 7,4	56,7 ± 4,4	48,4 ± 10,0
20 dias	92,5 ± 8,4	62,4 ± 6,7	47,6 ± 8,9	61,8 ± 6,0	54,0 ± 9,5
23 dias	107,1 ± 15,2	71,9 ± 6,5	61,8 ± 13,3	64,9 ± 4,4	56,8 ± 6,0
26 dias	104,0 ± 5,6	77,7 ± 6,8	72,2 ± 22,4	70,8 ± 7,4	62,4 ± 5,8
29 dias	102,4 ± 8,3	81,4 ± 6,7	77,9 ± 20,5	74,8 ± 5,1	65,4 ± 10,8

2) ANÁLISE DE PERFIS FARMACOCINÉTICOS DE HL161A E HL161B EM SANGUE DE MACACO

[0226] Os perfis farmacocinéticos dependentes do tempo (PK) de HL161A e HL161B após a administração intravenosa foram analisados por ELISA competitivo. Especificamente, uma solução de 2 µg/ml de Neutravidina foi preparada e 100 µl da solução foram revestidos em cada poço de uma placa de 96 poços e, em seguida, incubados a 4°C por 18 horas. A placa foi lavada três vezes com 300 µl de tampão de lavagem (0,05% Tween 20 contendo PBS 10 mM, pH 7,4) e, em seguida, cada poço foi incubado com tampão PBS contendo 1% BSA (pH 7,4) a 25°C por 2 horas. O hFcRn biotilado foi diluído com PBS para 1 µg/ml e, em seguida, 100 µl da diluição foram adicionados a cada poço da placa de 96 poços e incubados a 25 °C durante 1 hora. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com 300 µl de tampão de lavagem para remover hFcRn não ligado e, em seguida, uma amostra padrão (0,156 a 20 ng/ml) foi adicionada a cada poço e incubada a 25°C por 2 horas. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão de lavagem e 100 µl de uma diluição de 1:10.000 de anticorpo de detecção em PBS foram adicionados a cada poço e incubados a 25°C por 1,5 hora. A placa foi finalmente lavada três vezes e 100 µl de solução de TMB foram adicionados a cada tampão e incubados à temperatura ambiente por 5 minutos, após o que 50 µl de ácido sulfúrico 1 M como uma solução de interrupção de reação foram adicionados a cada poço para interromper a reação. Em seguida, a absorbância a 450 nm foi medida com um leitor de microplacas. Os resultados da análise para os perfis farmacocinéticos de HL161A e HL161B em doses variáveis são mostrados na Tabela 8 e (**Figura 7A** e **Figura 7B**).

TABELA 8. RESULTADOS DE ANÁLISE PARA PERFIS FARMACOCINÉTICOS DE HL161A E HL161B EM DOSES VARIÁVEIS

Ab (dose)	Dia	C _{max} (mg/ml)	AUC (mg/ml.h)	T _{1/2} (h)
HL161A (5 mg/kg)	0 a 7	157 ± 31	1.601 ± 501	6,9 ± 0,9
	7 a 14	157 ± 25	1.388 ± 334	10,3 ± 2,8
HL161A (20 mg/kg)	0 a 7	692 ± 138	13.947 ± 2.459	9,0 ± 0,6
	7 a 14	724 ± 125	12.699 ± 2.114	7,6 ± 1,6
HL161B (5 mg/kg)	0 a 7	178 ± 56	2.551 ± 1.356	7,9 ± 1,3
	7 a 14	187 ± 9	2.772 ± 466	9,4 ± 0,5
HL161B (20 mg/kg)	0 a 7	823 ± 38	21.867 ± 1.088	11,7 ± 1,0
	7 a 14	868 ± 66	16.116 ± 1.501	6,8 ± 0,9

3) ANÁLISE DA MUDANÇA NOS NÍVEIS DE ANTICORPOS IGM E IGA NO SANGUE DE MACACO

[0227] A análise ELISA para medir os níveis de IgM e IgA no sangue de macaco foi realizada de maneira semelhante ao método ELISA para medir os níveis de IgG. Especificamente, 100 µl de anticorpo IgM anti-macaco (Alpha Diagnostic, 70033) ou anticorpo IgA (Alpha Diagnostic, 70043) foram adicionados a cada poço de uma placa de 96 poços a uma concentração de 2,0 µg/ml, e então revestido a 4°C por 16 horas. A placa foi lavada três vezes com tampão de lavagem (0,05% Tween-20 contendo PBS 10 mM, pH 7,4) e, em seguida, incubada com tampão PBS contendo 1% BSA (pH 7,4) à temperatura ambiente durante 2 horas. O IgM de macaco padrão foi analisado a uma concentração de 7,8 a 1.000 ng/ml e o IgA foi analisado a 15,6 a 2.000 ng/ml. A amostra de sangue foi diluída 10.000 ou 20.000 vezes em tampão PBS contendo 1% BSA (pH 7,4), e a diluição foi adicionada a cada poço e incubada à temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão de lavagem e, em seguida, 100 µl de uma diluição de 5.000 vezes de cada anticorpo secundário IgM antimacaco (Alpha Diagnostic, 70031) e anticorpo secundário IgA anti-macaco (KPL, 074-11-011) foram adicionados a cada poço e deixados reagir à temperatura ambiente durante 1 hora. A placa foi finalmente lavada três vezes e 100 µl da solução de substrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (RnD, n° Cat. : DY999) foram adicionados a cada poço e deixado reagir à temperatura

ambiente durante 7 minutos. Em seguida, 50 µl de solução de enxofre 1,0 M (Samchun, nº Cat. : S2129) foram adicionados a cada poço para parar a reação. A absorvância de cada poço foi medida com um leitor de absorvância de 450 e 540 nm (MD, Modelo: VersaMax).

4) ANÁLISE DA MUDANÇA NOS NÍVEIS DE ALBUMINA NO SANGUE DE MACACO

[0228] A análise de uma alteração nos níveis de albumina no sangue de macaco foi realizada usando um kit ELISA comercial (Assaypro, nº Cat.: EKA2201-1). Resumidamente, o soro de macaco como amostra de teste foi diluído 4.000 vezes e 25 µl da diluição foram adicionados a cada poço de uma placa de 96 poços revestida com um anticorpo capaz de se ligar à albumina de macaco. 25 µl de solução de albumina de macaco biotinizada foram adicionados a cada poço e incubados a 25 °C por 2 horas. A placa foi lavada três vezes com 200 µl de tampão de lavagem e, em seguida, 50 µl de uma diluição 1:100 de anticorpo conjugado com estreptavidina-peroxidase foram adicionados a cada poço e incubados a 25 °C por 30 minutos. A placa foi finalmente lavada três vezes e, em seguida, 50 µl de um substrato foram adicionados a cada poço e incubados à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, 50 µl de uma solução de parada de reação foram adicionados a cada poço, e a absorvância a 450 nm foi medida. A alteração (%) nos níveis de IgM, IgA e albumina de macaco por administração de HL161A e HL161B é mostrada na **Figura 8A** a **Figura 8C**.

5) ANÁLISE DOS NÍVEIS BIOQUÍMICOS DO SANGUE E COMPONENTES URINÁRIOS

[0229] Finalmente, a análise bioquímica do sangue e a análise urinária por administração dos anticorpos foram realizadas usando amostras no dia 14 do teste. Marcadores bioquímicos do sangue, incluindo aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), creatina fosfoquinase (CPK), bilirrubina total

(TBIL), glicose (GLU), colesterol total (TCHO), triglicerídeo (TG), proteína total (TP), albumina (Alb), albumina/globulina (A/G), nitrogênio ureico no sangue (BUN), creatinina (CRE), fósforo inorgânico (IP), cálcio (Ca), sódio (Na), potássio (K) e cloreto (Cl), foram analisados usando o sistema Hitachi 7180. Além disso, marcadores para análise urinária, incluindo leucócitos (LEU), nitrato (NIT), urobilinogênio (URO), proteína (PRO), pH, sangue oculto (BLO), gravidade específica (SG), corpo cetônico (KET), bilirrubina (BIL), glicose (GLU) e ácido ascórbico (ASC), foram analisados usando o sistema Mission U120. Os níveis medidos estavam geralmente nos intervalos de níveis normais de macacos-cinomolgos.

EXEMPLO 9: ESTUDO DE RÓTULO ABERTO DE RVT-1401 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM OFTALMOPATIA DE GRAVES ATIVA MODERADA A GRAVE

[0230] Em um estudo aberto, complementar ao padrão de atendimento (SOC) para avaliar a segurança e tolerabilidade do RVT-1401 em pacientes com oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave, pacientes com diagnóstico de oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave (OG) com evidência de IgG anti-TSHR são tratados com doses subcutâneas (SC) uma vez por semana de RVT-1401 (680 mg por 2 semanas, seguidos de 340 mg por 4 semanas). O projeto do estudo é mostrado na **Figura 9** e descrito abaixo.

PROJETO DO ESTUDO:

[0231] **Triagem** (3 a 6 semanas) -

[0232] Os pacientes são diagnosticados e avaliados quanto aos principais critérios de inclusão/exclusão (Tabela 9).

TABELA 9. PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

Critérios - Inclusão	
1	Masculino ou feminino ≥ 18 anos de idade
2	Diagnóstico clínico de doença de Graves com hipertireoidismo associado à OG ativa moderada a grave com CAS ≥ 4 para o olho mais gravemente afetado na triagem (na escala de 7 itens) e na linha de base (na escala de 10 itens).
3	Aparecimento da OG ativa em até 9 meses após a triagem.

4	Evidência documentada na triagem de autoanticorpos detectáveis (IgG anti-TSHR).
5	Não requer intervenção cirúrgica imediata e não está planejando cirurgia/irradiação corretiva ou terapia médica para OG durante o curso do estudo.
6	OG ativa moderada a grave (não ameaça a visão, mas tem um impacto apreciável na vida diária), geralmente associada a um ou mais dos seguintes: retração da pálpebra ≥ 2 mm, envolvimento moderado ou grave dos tecidos moles, proptose ≥ 3 mm acima normal para raça e sexo e/ou diplopia inconstante ou constante.
7	Regime médico estável; improvável que exija ajuste de medicamentos durante o período de tratamento de 6 semanas.
8	Os pacientes devem estar eutireoidianos com a doença de base sob controle ou apresentar hipotireoidismo ou hipertireoidismo leve (definido como níveis de tiroxina livre [FT4] e triiodotironina livre [FT3] $<50\%$ acima ou abaixo dos limites normais) na triagem. Todo esforço deve ser feito para corrigir o hipotireoidismo ou hipertireoidismo leve imediatamente e para manter o estado eutireoidiano durante todo o estudo.
9	Dose estável de medicamentos concomitantes permitidos (por exemplo, antidepressivos) por 3 meses a partir da linha de base.
10	Os pacientes que se tornam eutireoidianos pelo regime de bloqueio e substituição (metimazol + adição de tiroxina) quando o FT4 e o T3 tornaram-se normais são permitidos.
Critérios - Exclusão	
1	Uso de corticosteroide oral e/ou IV para condições diferentes de OG dentro de 3 semanas antes da triagem (esteroides tópicos para condições dermatológicas são permitidos). Eles não podem ser iniciados durante o estudo.
2	Uso de qualquer esteroide (intravenoso [IV] ou oral) com uma dose cumulativa equivalente a ≥ 1 g de metilprednisolona para o tratamento de TED nas 3 semanas anteriores à triagem.
3	O uso prévio de esteroides (IV ou oral) com uma dose cumulativa de <1 g de metilprednisolona ou equivalente para o tratamento de TED e o uso prévio de colírios de esteroides é permitido se o corticosteroide foi descontinuado pelo menos 3 semanas antes da triagem.
4	Uso de rituximabe, tocilizumabe ou qualquer anticorpo monoclonal para imunomodulação nos últimos 9 meses antes da linha de base.
5	Uso de selênio 3 semanas antes da linha de base e uso durante o estudo (multivitaminas que incluem selênio são permitidos).
6	Uso de biotina nas 48 horas anteriores a qualquer coleta laboratorial (isso inclui multivitaminas que incluem biotina).
7	Pacientes com ≥ 2 pts (CAS) ou 2 mm (proptose) diminuem entre a triagem e a linha de base.
8	Nível total de IgG <6 g/l na triagem.
9	Contagem absoluta de neutrófilos <1.500 células/mm ³ na triagem.
10	Pacientes com diminuição da acuidade visual melhor corrigida devido à neuropatia óptica, conforme definido por uma diminuição na visão de 2 linhas no gráfico de Snellen, novo defeito no campo visual ou defeito de cor secundário ao envolvimento do nervo óptico nos últimos 6 meses na triagem.
11	Irradiação orbital prévia ou cirurgia para OG.
12	O paciente apresenta qualquer anormalidade laboratorial (na triagem) que é clinicamente significativa, não foi resolvida na linha de base e pode prejudicar ou comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo.
13	Ter doença autoimune conhecida diferente de OG que poderia interferir com o curso e a condução do estudo.
14	Histórico médico de imunodeficiência primária, de células T ou humoral, incluindo imunodeficiência comum variável.
15	Ter uma infecção ativa, uma infecção grave recente (ou seja, requerendo terapia antimicrobiana injetável ou hospitalização) nas 8 semanas anteriores à triagem.
16	Histórico ou infecção conhecida com vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) ou <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Os pacientes devem ter resultados de teste negativos para antígeno de superfície de HBV, anticorpo de núcleo de HBV, anticorpo de HCV, anticorpos de HIV 1 e 2 e um teste QuantiFERON®-TB Gold negativo na triagem. Pacientes com resultado do teste QuantiFERON®-TB Gold indeterminado terão permissão para um reteste; se não for negativo no reteste, o paciente será excluído.
17	O paciente tem qualquer histórico clinicamente significativo de condições alérgicas (incluindo alergias a fármacos, reações anafiláticas) que contraindicariam sua participação.
18	O paciente tem qualquer condição médica (doença aguda ou crônica) ou condição psiquiátrica que poderia prejudicar ou comprometer a capacidade de o paciente de participar do estudo.
19	Índice de massa corporal (IMC) na triagem ≥ 35 kg/m ² .
20	Uso do medicamento experimental dentro de 3 meses ou 5 meias-vidas do fármaco (o que for mais longo) antes da triagem.
21	Atualmente participando ou já participou de outro estudo clínico de OG nos 28 dias anteriores à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

22	O paciente recebeu uma vacinação viva dentro de 8 semanas antes da consulta de linha de base; ou pretende ser submetido à vacinação viva durante o curso do estudo ou dentro de 7 semanas após a dose final do tratamento do estudo.
23	O paciente recebeu uma transfusão de qualquer sangue ou hemoderivados dentro de 60 dias ou plasma doado dentro de 7 dias antes da linha de base.
24	Histórico de sensibilidade a qualquer um dos tratamentos do estudo, ou componentes dos mesmos, ou histórico de fármaco ou outra alergia que contraindique a participação.
25	Mulheres grávidas ou lactantes, conforme determinado pelo teste positivo de gonadotrofina coriônica humana no soro ou na urina na triagem ou na linha de base.
26	O paciente que teve seu baço removido.
27	Intervalo QTcF >450 milissegundos para homens e >470 milissegundos para mulheres na triagem (uma única repetição é permitida para determinação de elegibilidade). QTcF >480 ms em pacientes com Bloqueios de Ramo.

TRATAMENTO -

[0233] Um grupo de aproximadamente 8 pacientes (n = 8) é administrado por injeção subcutânea de 680 mg de RVT-1401 uma vez por semana por 2 semanas, seguido por 340 mg de RVT-1401 uma vez por semana por 4 semanas adicionais (linha de base até a semana 6). O tratamento é aberto e previsto para reduzir os níveis de IgG anti-TSHR em aproximadamente 40 a 80% na semana 7. Durante o tratamento, os desfechos primários, secundários e exploratórios são avaliados (Tabela 10). As terapias de referência são betabloqueadores e fármacos anti-tireoidianos (por exemplo, metimazol). Durante e após o tratamento, desfechos primários, secundários e exploratórios são avaliados até a Semana 18 (Tabela 10).

TABELA 10. DESFECHOS PRIMÁRIOS, SECUNDÁRIOS E EXPLORATÓRIOS

Primário	
1	Avaliação de segurança e tolerabilidade por meio da análise de dados de eventos adversos (AE) e alterações da linha de base em sinais vitais, valores laboratoriais clínicos e eletrocardiogramas
2	Mudança da linha de base nos níveis de anticorpos anti-TSHR
3	Mudança da linha de base nos níveis de IgG total e subclasses de IgG (I-IV)
Secundário	
1	Concentração de pré-dose de RVT-1401 (intervalo de dosagem)
2	Imunogenicidade determinada pelo número de pacientes positivos para anticorpos anti-RVT-1401 e caracterização de anticorpos anti-RVT-1401 para confirmar o potencial de neutralização
3	Mudança da linha de base na proptose
4	Taxa de resposta de proptose (definida como porcentagem com redução de ≥ 2 mm no olho do estudo sem deterioração (aumento de ≥ 2 mm) no olho oposto)
5	Parâmetros PK de AUC (0 a 168 horas) e Cmax após a primeira e a última dose
Exploratório	

1	Mudança da linha de base nos níveis de anticorpos anti-IGF-1R
2	Proporção de indivíduos com redução ≥ 2 pontos na CAS (usando uma escala de 7 pontos) e redução ≥ 2 mm na proptose
3	Proporção de sujeitos com CAS de 0 ou 1
4	Mudança da linha de base em CAS
5	Mudança da linha de base na pontuação de Gorman para diplopia
6	Mudança da linha de base na dose de metimazol (ou outro tratamento antitireoide)
7	Mudança da linha de base nas pontuações da subescala de aparência e funcionamento visual da OG-QOL
8	Alteração da linha de base no volume muscular medido por TC, volume de gordura, volume orbital total e proptose
9	Mudança da linha de base nos níveis de TSH, T3 livre e T4 livre
10	Mudança da linha de base no nível de expressão gênica
11	Alteração da linha de base no nível circulante de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias
12	Ocupação do receptor FcRn após administração de RVT-1401
13	Mudança da linha de base nas razões de anticorpos estimuladores para anti-TSHR e anti-IGF-1R totais
14	Alteração da linha de base nos níveis de anticorpos anti-TPO e antitireoglobulina
15	Proporção de pacientes com melhora oftálmica geral definida como quando pelo menos duas das seguintes medidas de desfecho melhoram em um olho, sem piora em qualquer uma dessas medidas em qualquer um dos olhos: (1) Redução da proptose em pelo menos 2 mm; (2) Melhoria de ≥ 8 graus na motilidade em qualquer redução ou melhora na diplopia (desaparecimento ou mudança no grau); (3) Melhoria em CAS em pelo menos 2 pontos.

EXEMPLO 10: ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO DE RVT-1401 PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM OFTALMOPATIA DE GRAVES ATIVA MODERADA A GRAVE

[0234] Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, complementar aos padrões de cuidados para avaliar a eficácia e segurança do RVT-1401 em pacientes com oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave, pacientes com diagnóstico de oftalmopatia de Graves ativa moderada a grave com evidência de IgG anti-TSHR são randomizados (2:2:1:2) e tratados com doses subcutâneas uma vez por semana de RVT-1401 (680 mg), RVT-1401 (340 mg), RVT-1401 (255 mg) ou placebo por 12 semanas. O projeto do estudo é mostrado na **Figura 10** e descrito abaixo.

PROJETO DO ESTUDO:

[0235] **Triagem** (3 a 6 semanas) -

[0236] Os pacientes são diagnosticados e triados quanto aos principais critérios de inclusão/exclusão (Tabela 11).

TABELA 11. PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

Critérios - Inclusão	
1	Masculino ou feminino ≥ 18 anos de idade
2	Diagnóstico clínico de doença de Graves com hipertireoidismo associado a OG ativa moderada a grave com CAS ≥ 4 para o olho mais gravemente afetado na triagem e linha de base.
3	Aparecimento da OG ativa em até 9 meses após a triagem.
4	Evidência documentada na triagem de IgG anti-TSHR detectável.
5	Não requer intervenção cirúrgica imediata e não está planejando cirurgia/irradiação corretiva ou terapia médica para OG durante o curso do estudo.
6	OG ativa moderada a grave (não ameaça a visão, mas tem um impacto apreciável na vida diária), geralmente associada a um ou mais dos seguintes: retração da pálpebra ≥ 2 mm, envolvimento moderado ou grave dos tecidos moles, proptose ≥ 3 mm acima normal para raça e sexo e/ou diplopia inconstante ou constante.
7	Regime médico estável; improvável que exija ajuste de medicamentos para a tireoide durante o período de tratamento de 12 semanas.
8	Os pacientes devem estar eutireoidianos com a doença de base sob controle ou apresentar hipotireoidismo ou hipertireoidismo leve (definido como níveis de tiroxina livre [FT4] e triiodotironina livre [FT3] $<50\%$ acima ou abaixo dos limites normais) na triagem. Todo esforço deve ser feito para corrigir o hipotireoidismo ou hipertireoidismo leve imediatamente e para manter o estado eutireoidiano durante todo o estudo.
9	Dose estável de medicamentos concomitantes permitidos (por exemplo, antidepressivos) por 3 meses a partir da linha de base.
10	Os pacientes que se tornam eutireoidianos pelo regime de bloqueio e substituição (metimazol + adição de tiroxina) quando o FT4 e o T3 tornarem-se normais são permitidos.
11	Os pacientes que receberam tratamento com iodo radioativo para hipertireoidismo de Graves >6 meses a partir da triagem são permitidos.
Critérios - Exclusão	
1	Uso de qualquer esteroide (IV, oral, colírio de esteroide) para o tratamento de OG ou outras condições dentro de 3 semanas antes da triagem (esteroides tópicos para condições dermatológicas são permitidos). Os esteroides não podem ser iniciados durante o estudo. As exceções incluem esteroides tópicos e inalados, que são permitidos.
2	Uso de rituximabe, tocilizumabe ou qualquer anticorpo monoclonal/biológico de fusão Fc para imunomodulação nos últimos 9 meses antes da linha de base.
3	Uso de selênio 3 semanas antes da linha de base e uso durante o estudo (multivitaminas que incluem selênio são permitidos).
4	Uso de biotina nas 48 horas anteriores a qualquer coleta laboratorial (isso inclui multivitaminas que incluem biotina).
5	Pacientes com ≥ 2 pts (CAS) ou 2 mm (proptose) diminuem entre a triagem e a linha de base.
6	Nível total de IgG <6 g/l na triagem.
7	Contagem absoluta de neutrófilos <1.500 células/mm ³ na triagem.
8	Nível de albumina $<3,5$ g/dl na triagem.
9	Doença hepática avançada conhecida, incluindo qualquer diagnóstico de cirrose em qualquer estágio. A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), incluindo esteato-hepatite não alcoólica (NASH), é permitida se houver recente (dentro de 6 meses) ultrassonografia, TC ou ressonância magnética normal. Se a ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética demonstrar alterações gordurosas por si só, o participante pode ser inscrito se ele (a) tiver um exame de fibrose normal para fibrose hepática.
10	AST ou ALT $\geq 1,5x$ ULN na triagem. O participante só pode ser inscrito se tiver um ultrassom, TC ou ressonância magnética normal recente (dentro de 6 meses). Se a ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética demonstrar alterações gordurosas por si só, o participante pode ser inscrito se ele (a) tiver um exame de fibrose normal para fibrose hepática.
11	Pacientes com diminuição da acuidade visual melhor corrigida devido à neuropatia óptica, conforme definido por uma diminuição na visão de 2 linhas no gráfico de Snellen, novo defeito no campo visual ou defeito de cor secundário ao envolvimento do nervo óptico nos últimos 6 meses na triagem.
12	Irradiação orbital prévia ou cirurgia para OG.
13	O paciente apresenta qualquer anormalidade laboratorial (na triagem) que é clinicamente significativa, não foi resolvida na linha de base e pode prejudicar ou comprometer a capacidade do paciente de participar do estudo.
14	Ter doença autoimune conhecida diferente de OG que poderia interferir com o curso e a condução do estudo.
15	Histórico médico de imunodeficiência primária, de células T ou humoral, incluindo imunodeficiência comum variável.
16	Ter uma infecção ativa, uma infecção grave recente (ou seja, requerendo terapia antimicrobiana injetável ou hospitalização) nas 8 semanas anteriores à triagem.

17	Histórico ou infecção conhecida com vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) ou <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Os pacientes devem ter resultados de teste negativos para antígeno de superfície de HBV, anticorpo de núcleo de HBV, anticorpo de HCV, anticorpos de HIV 1 e 2 e um teste QuantiFERON®-TB Gold negativo na triagem. Pacientes com resultado do teste QuantiFERON®-TB Gold indeterminado terão permissão para um reteste; se não for negativo no reteste, o paciente será excluído.
18	Vírus da hepatite C (HCV): os participantes devem ter um resultado de teste negativo para anticorpos de HCV OU Participantes com histórico conhecido de HCV devem ter evidências documentadas de resposta virológica sustentada que seja consistente com a cura da infecção por hepatite C. Isso é definido como RNA de HCV indetectável ou não quantificável pelo menos 12 semanas após a interrupção do tratamento para HCV (Orientação para HCV: Recomendações para Teste, Controle e Tratamento da Hepatite C; 2014-2018, AASLD e IDSA). Isso deve ser confirmado com um teste de RNA de HCV negativo na triagem.
19	O paciente tem qualquer histórico clinicamente significativo de condições alérgicas (incluindo alergias a fármacos, reações anafiláticas) que contraindicariam sua participação.
20	O paciente tem qualquer condição médica (doença aguda ou crônica) ou condição psiquiátrica que poderia prejudicar ou comprometer a capacidade de o paciente de participar do estudo.
21	Índice de massa corporal (IMC) na triagem ≥ 35 kg/m ² .
22	Inscrição em um ensaio clínico RVT-1401 anterior.
23	Uso do medicamento experimental dentro de 3 meses ou 5 meias-vidas do fármaco (o que for mais longo) antes da triagem.
24	Atualmente participando ou já participou de outro estudo clínico de OG nos 28 dias anteriores à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
25	O paciente recebeu uma vacinação viva dentro de 8 semanas antes da consulta de linha de base; ou pretende ser submetido à vacinação viva durante o curso do estudo ou dentro de 7 semanas após a dose final do tratamento do estudo.
26	Paciente que recebeu uma transfusão de qualquer sangue ou hemoderivados dentro de 60 dias ou plasma doado dentro de 7 dias antes da linha de base e durante o período de tratamento.
27	Histórico de sensibilidade a qualquer um dos tratamentos do estudo, ou componentes dos mesmos, ou histórico de fármaco ou outra alergia que contraindique a participação.
28	Mulheres grávidas ou lactantes, conforme determinado pelo teste positivo de gonadotrofina coriônica humana no soro ou na urina na triagem ou na linha de base.
29	O paciente que teve seu baço removido.
30	Intervalo QTcF >450 milissegundos para homens e >470 milissegundos para mulheres na triagem (uma única repetição é permitida para determinação de elegibilidade). QTcF >480 ms em pacientes com Bloqueios de Ramo.

TRATAMENTO -

[0237] Aproximadamente 77 pacientes recebem RVT-1401 por injeção subcutânea uma vez por semana. 22 pacientes recebem 680 mg por semana durante 12 semanas; 22 pacientes recebem 340 mg por semana durante 12 semanas; 11 pacientes recebem 255 mg por semana durante 12 semanas; e 22 pacientes recebem placebo por 12 semanas (linha de base até a semana 12). O tratamento é duplo-cego. Prevê-se que as doses semanais de 680 mg, 340 mg e 255 mg reduzem os níveis médios de IgG total em aproximadamente 75 a 80%, 65 a 70% e 45 a 55%, respectivamente, na quarta ou quinta dose. Durante e após o tratamento, os desfechos primários, secundários e exploratórios são avaliados até a Semana 20 (Tabela 12).

TABELA 12. DESFECHOS PRIMÁRIOS, SECUNDÁRIOS E EXPLORATÓRIOS

Primário	
1	Taxa de resposta de proptose (definida como porcentagem com redução de ≥ 2 mm no olho do estudo sem deterioração (aumento de ≥ 2 mm) no olho oposto)
2	Avaliação de segurança e tolerabilidade por meio da análise de dados de eventos adversos (AE) e alterações da linha de base em sinais vitais, valores laboratoriais clínicos e eletrocardiogramas
Secundário	
1	Concentração de pré-dose de RVT-1401 (intervalo de dosagem)
2	Imunogenicidade determinada pelo número de pacientes positivos para anticorpos anti-RVT-1401 e caracterização de anticorpos anti-RVT-1401 para confirmar o potencial de neutralização
3	Mudança da linha de base na proptose
4	Taxa de resposta de proptose (definida como porcentagem com redução de ≥ 2 mm no olho do estudo sem deterioração (aumento de ≥ 2 mm) no olho oposto)
5	Mudança da linha de base em CAS
6	Proporção de sujeitos com CAS de 0 ou 1
7	Proporção de pacientes com melhora oftálmica geral definida como quando pelo menos duas das seguintes medidas de desfecho melhoram em um olho, sem piora em qualquer uma dessas medidas em qualquer um dos olhos: (1) Redução da proptose em pelo menos 2 mm; (2) Melhoria de ≥ 8 graus na motilidade em qualquer redução ou melhora na diplopia (desaparecimento ou mudança no grau); (3) Melhoria em CAS em pelo menos 2 pontos.
8	Mudança da linha de base na pontuação de Gorman para diplopia
9	Mudança da linha de base nas pontuações da subescala de aparência e funcionamento visual da OG-QOL
10	Mudança da linha de base nos níveis de anticorpos anti-TSHR
11	Mudança da linha de base nos níveis de IgG total e subclasses de IgG (I-IV)
Exploratório	
1	Mudança da linha de base nos níveis de anticorpos anti-IGF-IR
2	Mudança da linha de base na dose de metimazol (ou outro tratamento antitireoide)
3	Alteração da linha de base no volume muscular medido por TC, volume de gordura, volume orbital total e proptose
4	Mudança da linha de base nos níveis de TSH, T3 livre e T4 livre
5	Mudança da linha de base no nível de expressão gênica
6	Alteração da linha de base no nível circulante de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias
7	Mudança da linha de base nas razões de anticorpos estimuladores para anti-TSHR e anti-IGF-1R totais
8	Alteração da linha de base nos níveis de anticorpos anti-TPO e antitireoglobulina

[0238] Embora a presente divulgação tenha sido descrita em detalhes com referência às características específicas, será evidente para aqueles versados na técnica que esta descrição é apenas para fins de ilustração e não limita o escopo da presente divulgação. Assim, o escopo substancial da presente divulgação será definido pelas reivindicações anexas e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar ou prevenir a oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente (i) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3).

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID

NO: 16.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a FcRn com uma K_D (constante de dissociação) de 0,01 a 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via subcutânea.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma ou mais injeções subcutâneas.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma injeção subcutânea.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como duas injeções subcutâneas consecutivas.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma dose fixa.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado

pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana durante pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos pelo menos 76 semanas.

13. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é cerca de 200 a 300 mg, 300 a 400 mg, cerca de 400 a 500 mg ou cerca de 500 a 600 mg administrados uma vez semanalmente.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 340 mg administrados uma vez por semana.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 550 a 650 mg, cerca de 650 a 750 mg ou cerca de 750 a 850 mg administrados uma vez por semana.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 680 mg administrados uma vez por semana.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a

cada 2 semanas (quinzenalmente).

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas por pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas.

20. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é pelo menos uma dose de cerca de 680 mg, seguida por pelo menos uma dose de cerca de 340 mg.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via subcutânea.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada como duas injeções subcutâneas consecutivas.

24. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via intravenosa.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

21 a 25, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é de cerca de 3 doses.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 26, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada por via subcutânea.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 27, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada como uma injeção subcutânea.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 28, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 29, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é de cerca de 3 doses.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 30, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de 3 doses de 680 mg, seguidas por 3 doses de 340 mg.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado sozinho ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico compreende pelo menos uma IgG.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma IgG compreende IgG anti-TSHR e/ou IgG anti-IGF-1R.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-TSHR no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-IGF-1R no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

40. Anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, em que o método compreende a administração ao paciente de (i) de uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

41. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3).

42. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

43. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16.

44. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 43, caracterizado pelo fato de que se liga a FcRn com uma K_D (constante de dissociação) de 0,01 a 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4.

45. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 44, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via subcutânea.

46. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 45, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma ou mais injeções subcutâneas.

47. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 46, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma injeção subcutânea.

48. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 46, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como duas injeções subcutâneas consecutivas.

49. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 48, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma dose fixa.

50. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 49, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana.

51. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana durante pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas.

52. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso,

de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

53. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 52, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg, 300 a 400 mg, cerca de 400 a 500 mg ou cerca de 500 a 600 mg administrados uma vez por semana.

54. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 340 mg administrados uma vez por semana.

55. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 52, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 550 a 650 mg, cerca de 650 a 750 mg ou cerca de 750 a 850 mg administrados uma vez por semana.

56. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 680 mg administrados uma vez por semana.

57. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 49, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou com-

posição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas (quinzenalmente).

58. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas durante pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas.

59. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

60. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 52, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é pelo menos uma dose de cerca de 680 mg, seguida por pelo menos uma dose de cerca de 340 mg.

61. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via subcutânea.

62. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 60 ou 61, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada como duas injeções subcutâneas consecutivas.

63. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via intravenosa.

64. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 63, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

65. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 64, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é de cerca de 3 doses.

66. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 65, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada por via subcutânea.

67. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 66, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada como uma injeção subcutânea.

68. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 67, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

69. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 68, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é de cerca de 3 doses.

70. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 60 a 69, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de 3 doses de 680 mg, seguidas por

3 doses de 340 mg.

71. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 70, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado sozinho ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional.

72. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 71, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

73. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico compreende pelo menos uma IgG.

74. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma IgG compreende IgG anti-TSHR e/ou IgG anti-IGF-1R.

75. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 74, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-TSHR no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

76. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 75, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-IGF-1R no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

77. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 76, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

78. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 77, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

79. Uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que é em um método de tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou ligação ao antígeno fragmento; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

80. Uso, de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2), e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3).

81. Uso, de acordo com a reivindicação 79 ou 80, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo

uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

82. Uso, de acordo com a reivindicação 79 ou 80, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16.

83. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 82, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a FcRn com uma K_D (constante de dissociação) de 0,01 a 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4.

84. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 83, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via subcutânea.

85. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 84, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma ou mais injeções subcutâneas.

86. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 85, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma injeção subcutânea.

87. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 85, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como duas injeções subcutâneas consecutivas.

88. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 87, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma dose fixa.

89. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 88, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana.

90. Uso, de acordo com a reivindicação 89, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana durante pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos pelo menos 76 semanas.

91. Uso, de acordo com a reivindicação 89, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

92. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 91, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg, 300 a 400 mg, cerca de 400 a 500 mg ou cerca de 500 a 600 mg administrados uma vez por semana.

93. Uso, de acordo com a reivindicação 92, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 340 mg administrados uma vez por semana.

94. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 91, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 550

a 650 mg, cerca de 650 a 750 mg ou cerca de 750 a 850 mg administrados uma vez por semana.

95. Uso, de acordo com a reivindicação 94, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 680 mg administrados uma vez por semana.

96. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 88, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas (quinzenalmente).

97. Uso, de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas durante pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas.

98. Uso, de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

99. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 91, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de pelo menos uma dose de cerca de 680 mg, seguida por pelo menos uma dose de cerca de 340 mg.

100. Uso, de acordo com a reivindicação 99, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via subcutânea.

101. Uso, de acordo com a reivindicação 99 ou 100, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é

administrada como duas injeções subcutâneas consecutivas.

102. Uso, de acordo com a reivindicação 99, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via intravenosa.

103. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 99 a 102, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é de cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

104. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 99 a 103, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é de cerca de 3 doses.

105. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 99 a 104, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada por via subcutânea.

106. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 99 a 105, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada como uma injeção subcutânea.

107. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 99 a 106, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

108. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 99 a 107, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é de cerca de 3 doses.

109. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 99 a 108, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de 3 doses de 680 mg, seguidas por 3 doses de 340 mg.

110. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações

79 a 109, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado sozinho ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional.

111. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 110, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

112. Uso, de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico compreende pelo menos uma IgG.

113. Uso, de acordo com a reivindicação 112, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma IgG compreende IgG anti-TSHR e/ou IgG anti-IGF-1R.

114. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 113, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-TSHR no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

115. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 114, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-IGF-1R no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

116. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 115, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

117. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 79 a 116, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou

cerca de 80%.

118. Uso de um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir a oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao paciente de (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno; ou (ii) uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno.

119. Uso, de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3).

120. Uso, de acordo com a reivindicação 118 ou 119, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

121. Uso, de acordo com a reivindicação 118 ou 119, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo

uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16.

122. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 121, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a FcRn com uma K_D (constante de dissociação) de 0,01 a 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4.

123. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 122, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado por via subcutânea.

124. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 123, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma ou mais injeções subcutâneas.

125. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 124, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma injeção subcutânea.

126. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 124, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como duas injeções subcutâneas consecutivas.

127. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 126, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado como uma dose fixa.

128. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 127, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana.

129. Uso, de acordo com a reivindicação 128, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana durante pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas.

130. Uso, de acordo com a reivindicação 128, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez por semana para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

131. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 130, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 200 a 300 mg, 300 a 400 mg, cerca de 400 a 500 mg ou cerca de 500 a 600 mg administrados uma vez por semana.

132. Uso, de acordo com a reivindicação 131, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 340 mg administrados uma vez por semana.

133. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 130, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é cerca de 550 a 650 mg, cerca de 650 a 750 mg ou cerca de 750 a 850 mg administrados uma vez por semana.

134. Uso, de acordo com a reivindicação 133, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de cerca de 680 mg administrados uma vez por semana.

135. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 127, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de

ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas (quinzenalmente).

136. Uso, de acordo com a reivindicação 135, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas durante pelo menos 6 semanas, pelo menos 12 semanas, pelo menos 24 semanas, pelo menos 26 semanas, pelo menos 52 semanas ou pelo menos 76 semanas.

137. Uso, de acordo com a reivindicação 135, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado uma vez a cada 2 semanas para toda a fase ativa/inflamatória da oftalmopatia de Graves.

138. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 130, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é pelo menos uma dose de cerca de 680 mg, seguida por pelo menos uma dose de cerca de 340 mg.

139. Uso, de acordo com a reivindicação 138, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via subcutânea.

140. Uso, de acordo com a reivindicação 138 ou 139, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada como duas injeções subcutâneas consecutivas.

141. Uso, de acordo com a reivindicação 138, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é administrada por via intravenosa.

142. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 138 a 141, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

143. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 138 a 142, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 680 mg é de cerca de 3 doses.

144. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 138 a 143, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada por via subcutânea.

145. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 138 a 144, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é administrada como uma injeção subcutânea.

146. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 138 a 145, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é cerca de uma dose, cerca de 2 doses, cerca de 3 doses, cerca de 4 doses ou cerca de 5 doses.

147. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 138 a 146, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma dose de cerca de 340 mg é de cerca de 3 doses.

148. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 138 a 147, caracterizado pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é de 3 doses de 680 mg, seguidas por 3 doses de 340 mg.

149. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 148, caracterizado pelo fato de que o anticorpo, fragmento de ligação ao antígeno ou composição farmacêutica é administrado sozinho ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional.

150. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 149, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

151. Uso, de acordo com a reivindicação 150, caracterizado

pelo fato de que o pelo menos um autoanticorpo e/ou anticorpo patogênico compreende pelo menos uma IgG.

152. Uso, de acordo com a reivindicação 151, caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma IgG compreende IgG anti-TSHR e/ou IgG anti-IGF-1R.

153. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 152, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-TSHR no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

154. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 153, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG anti-IGF-1R no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

155. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 154, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente.

156. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118 a 155, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz o nível de IgG sérica total no paciente e/ou em uma amostra do paciente em pelo menos cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% ou cerca de 80%.

157. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende um anticorpo anti-FcRn ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e instruções para uso do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno no tratamento ou prevenção da oftalmopatia de Graves em um paciente com necessidade do mesmo.

158. Kit, de acordo com a reivindicação 157, caracterizado

pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (HCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (HCDR3); e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR1), uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR2) e uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (LCDR3).

159. Kit, de acordo com a reivindicação 157 ou 158, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

160. Kit, de acordo com a reivindicação 157 ou 158, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 6; e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 16.

161. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 157 a 160, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a FcRn com uma K_D (constante de dissociação) de 0,01 a 2 nM em pH 6,0 ou pH 7,4.

162. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 157 a 161, caracterizado pelo fato de que compreende ainda pelo menos um agente terapêutico adicional.

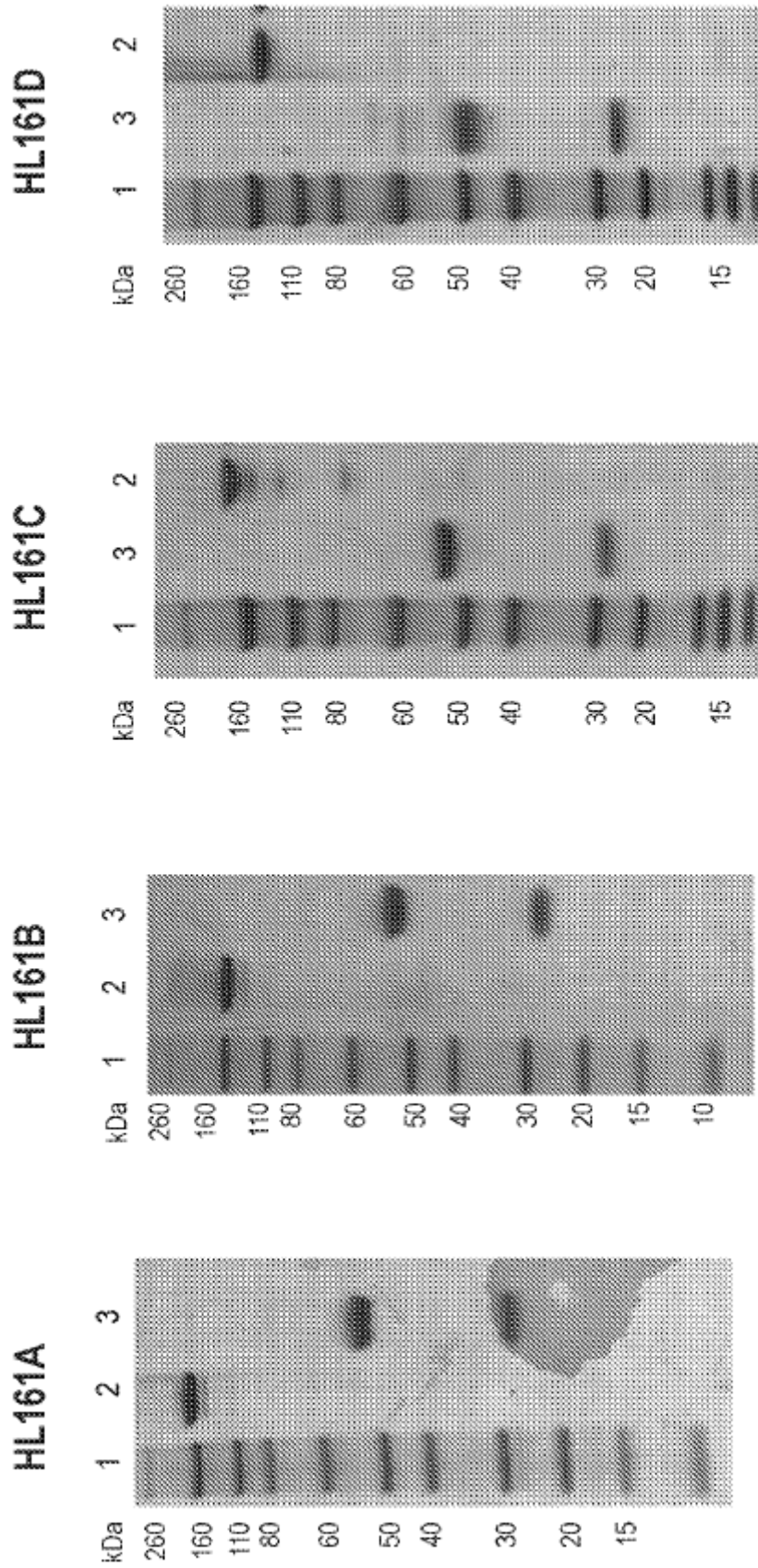


FIG. 1

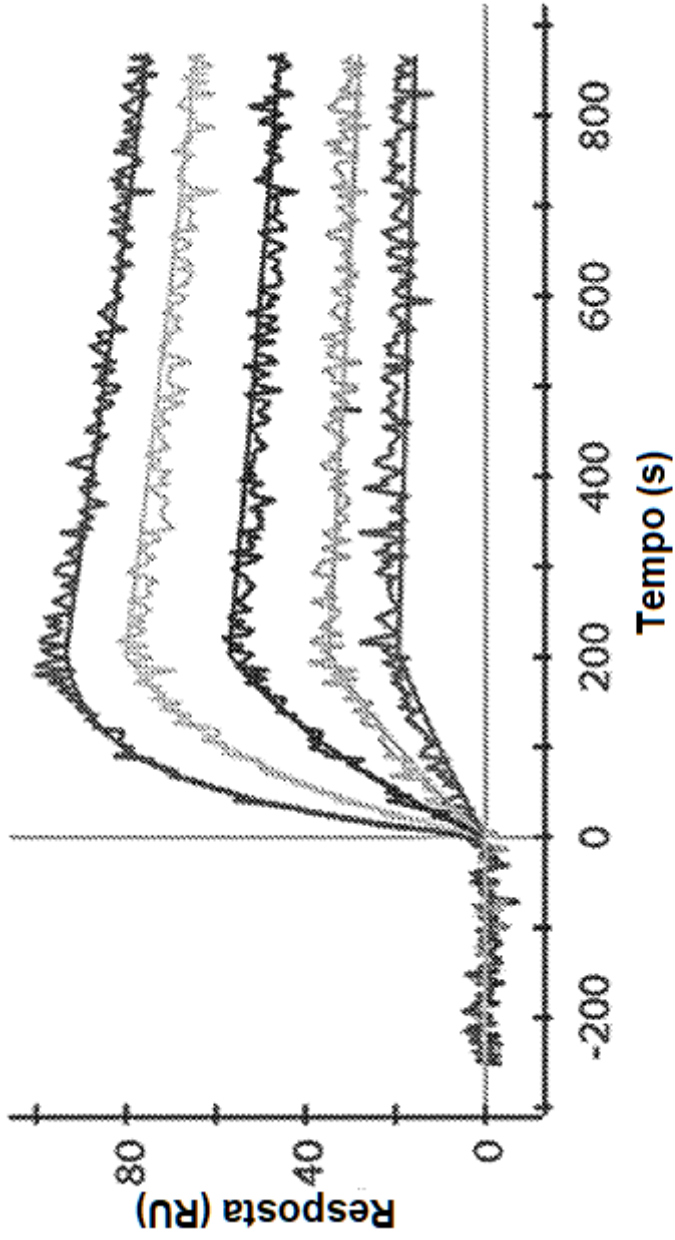


FIG. 2A

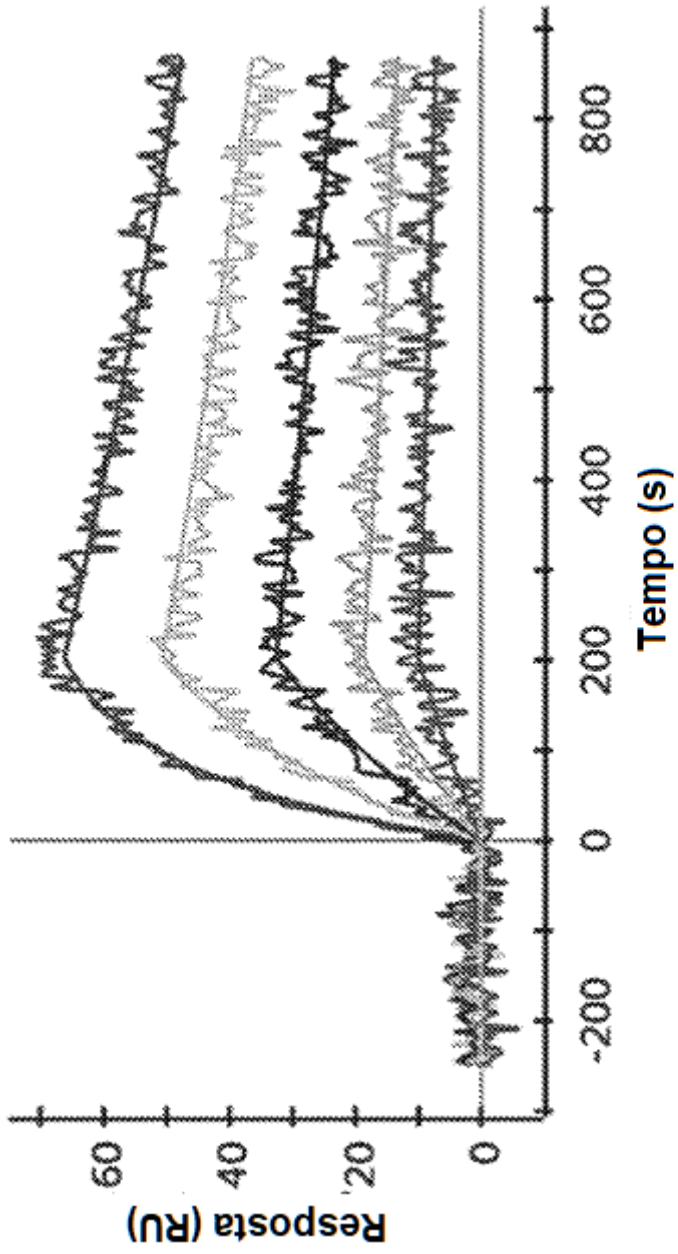


FIG. 2B

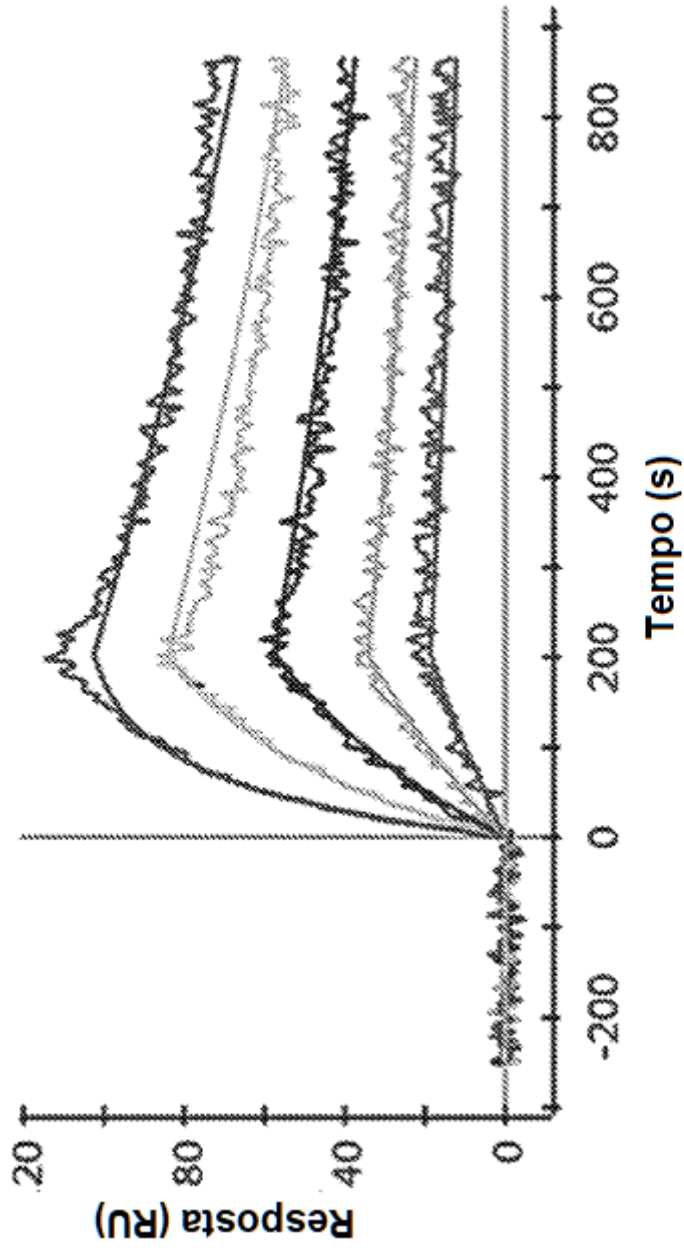


FIG. 2C

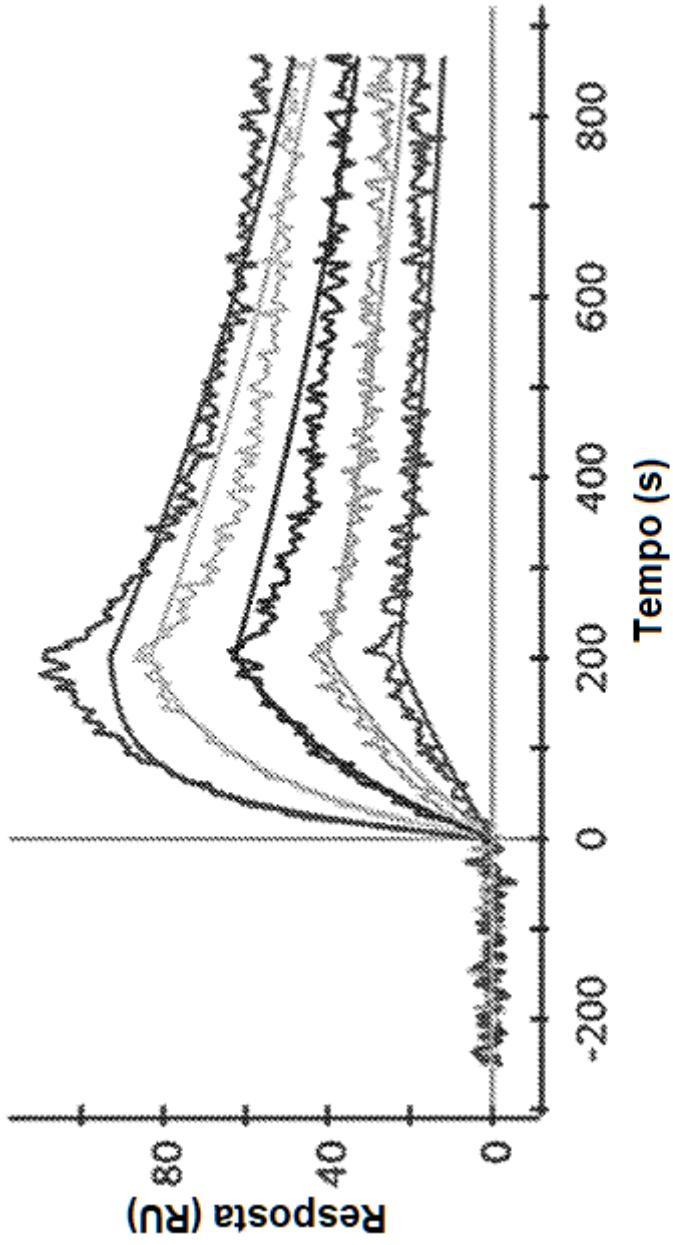


FIG. 2D

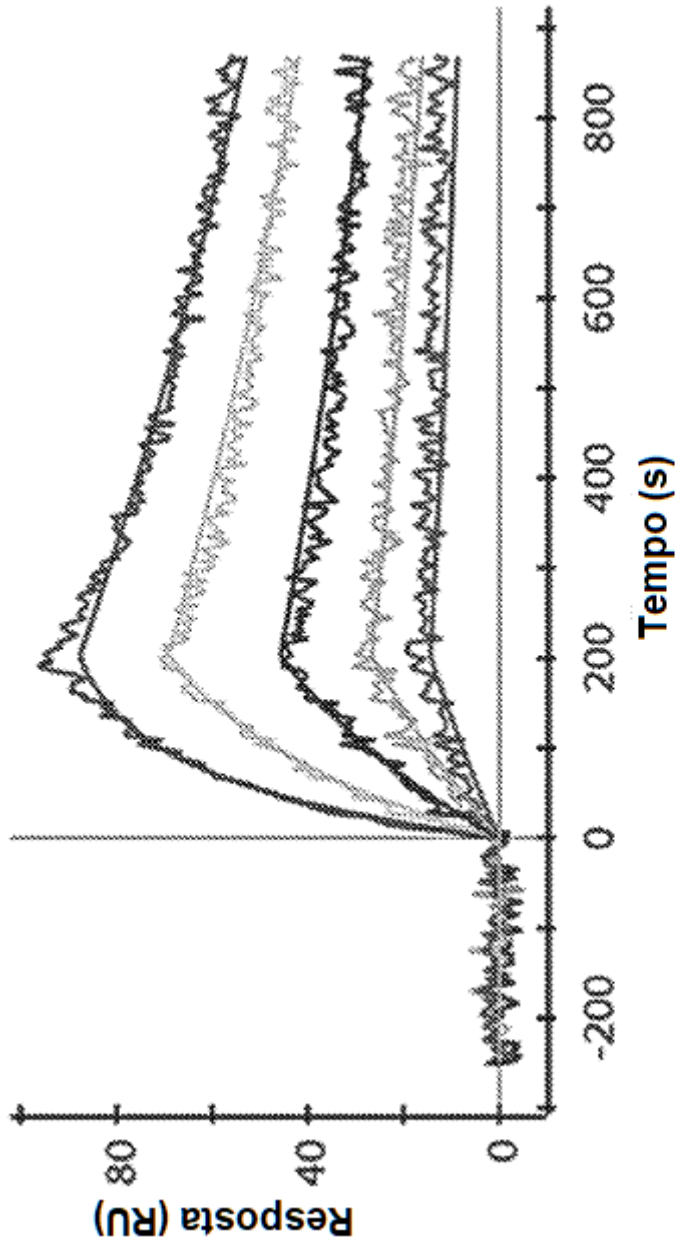


FIG. 2E

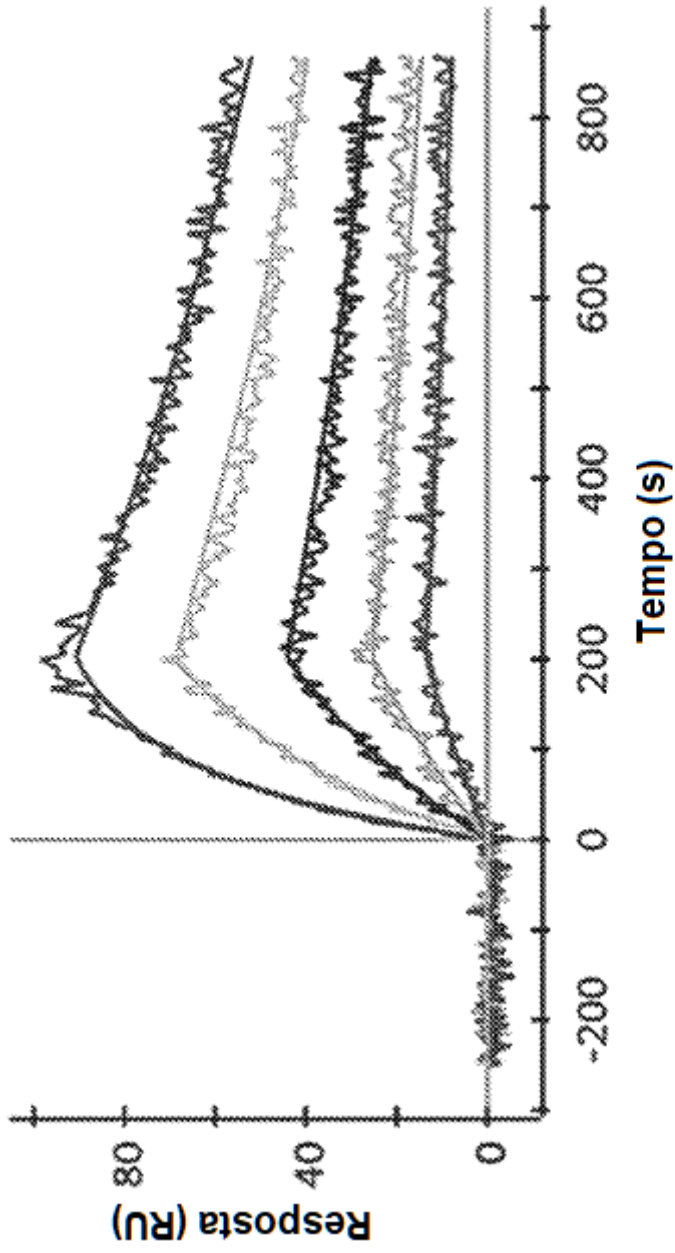


FIG. 2F

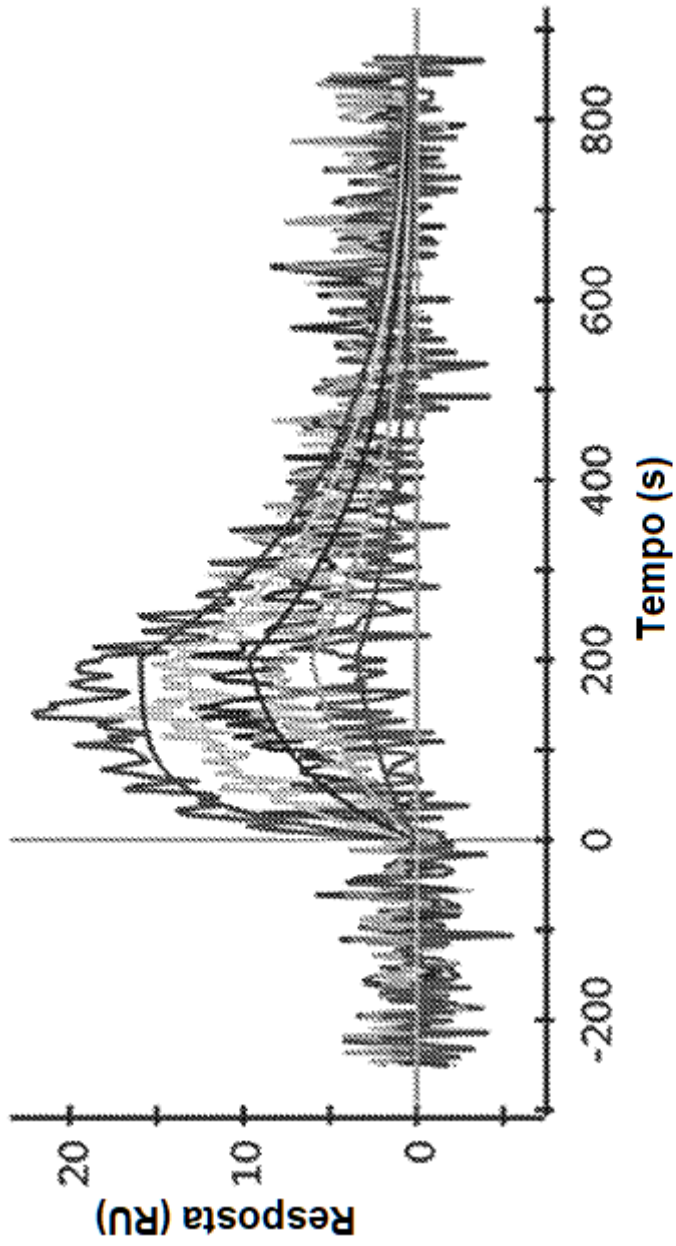


FIG. 2G

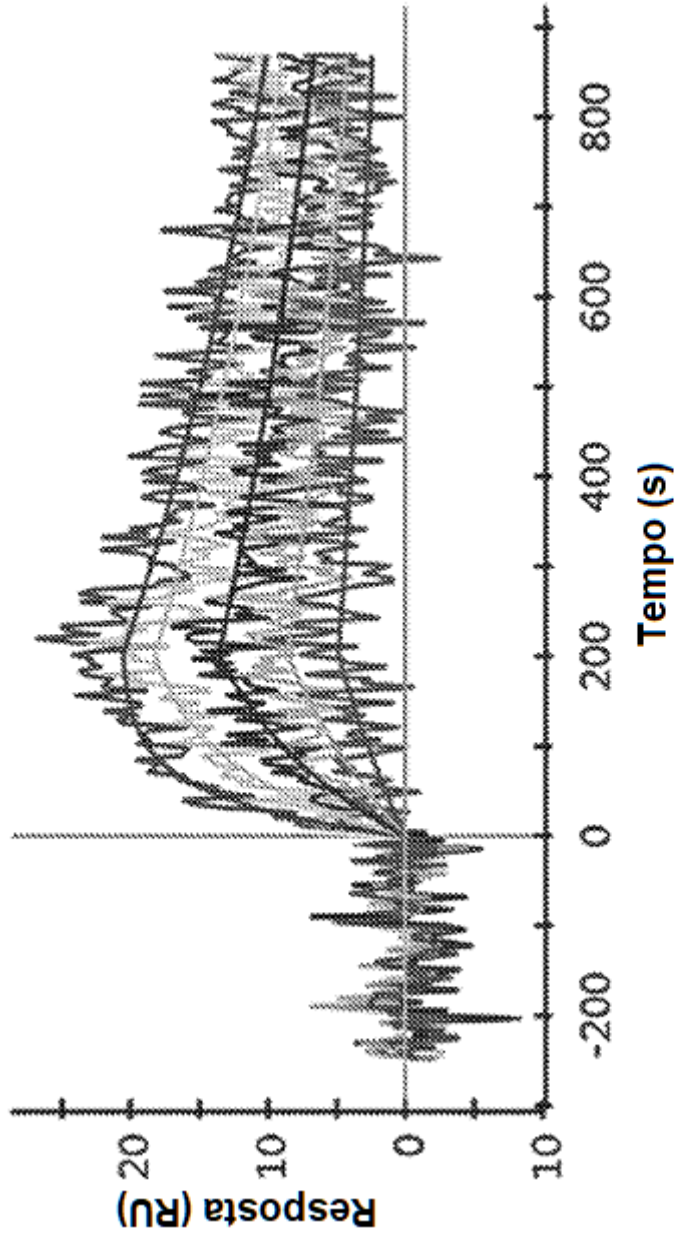
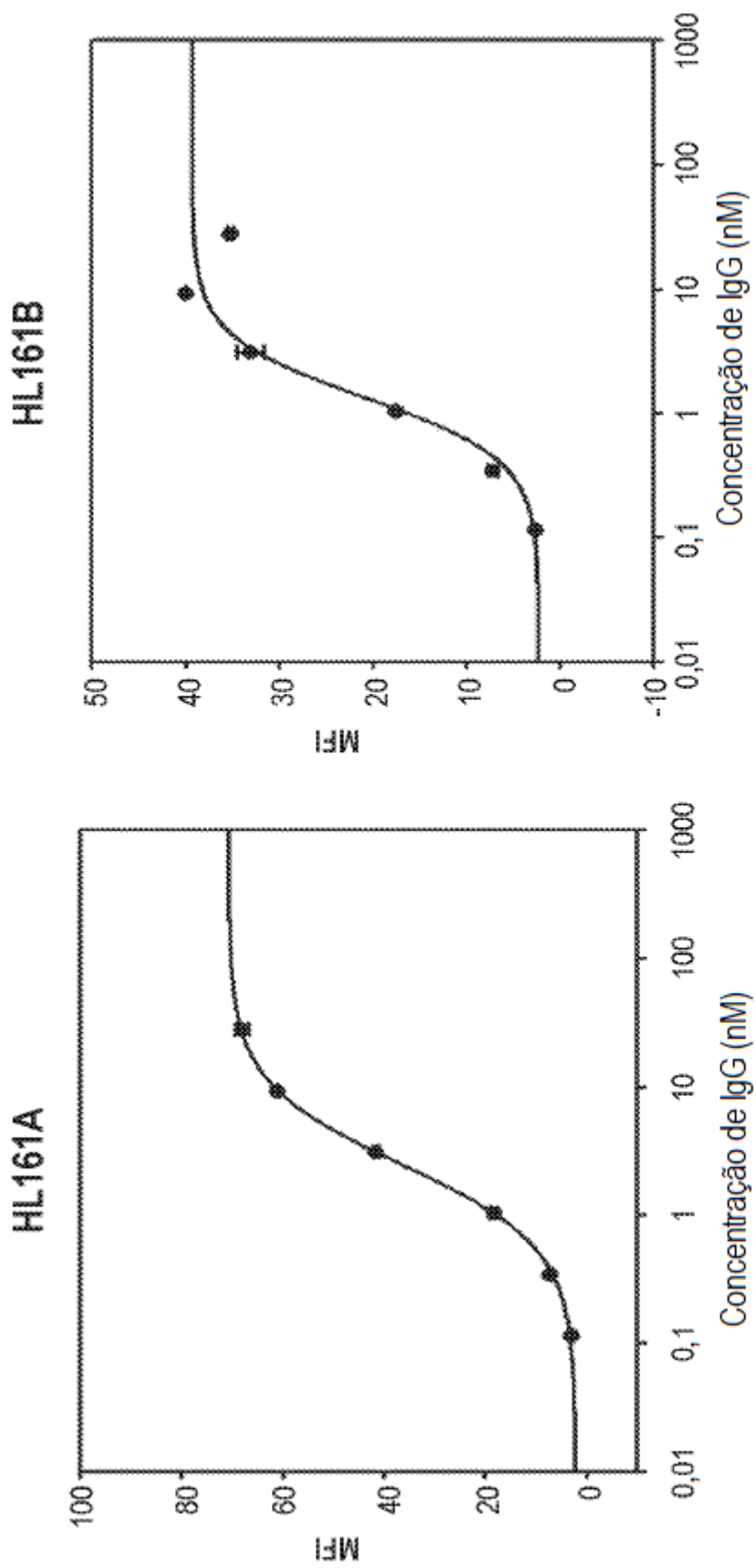


FIG. 2H

**FIG. 3**

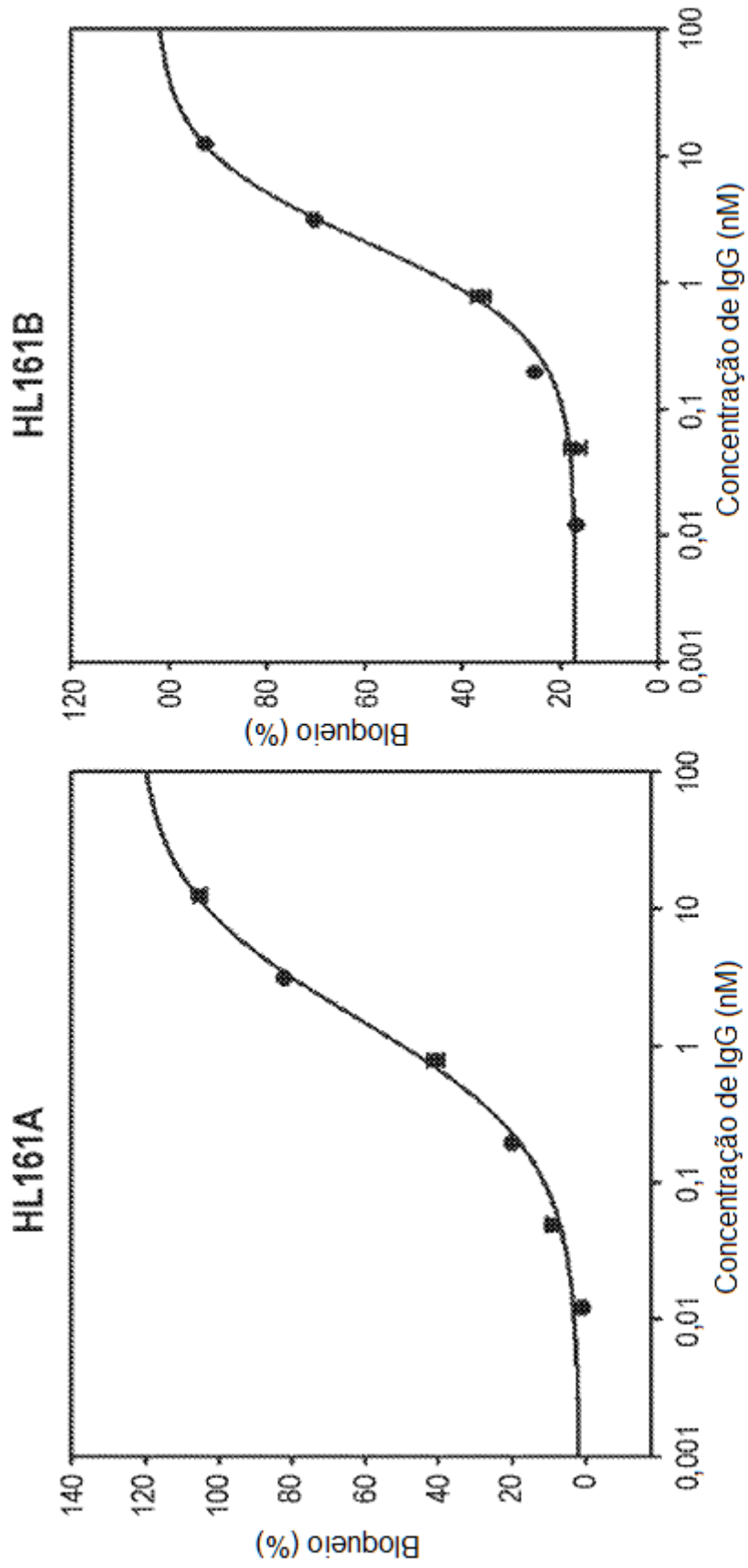


FIG. 4

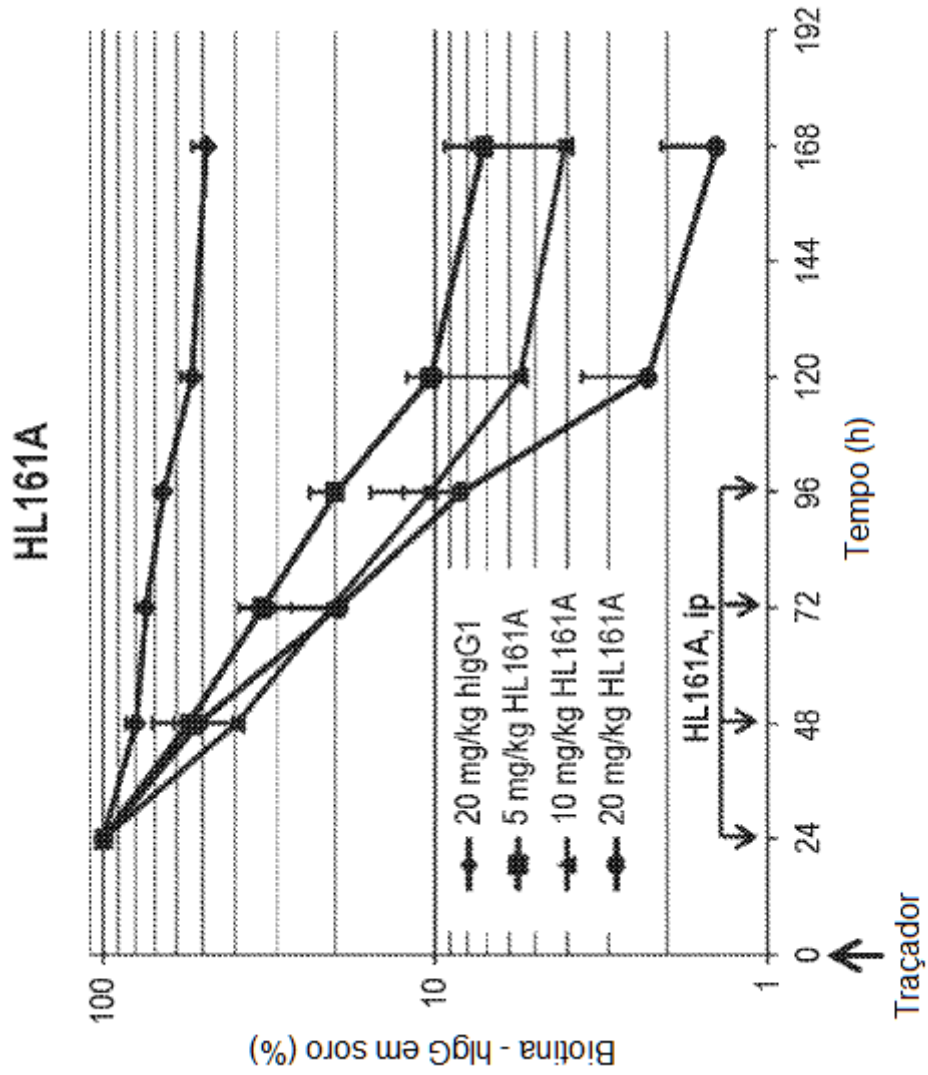


FIG. 5A

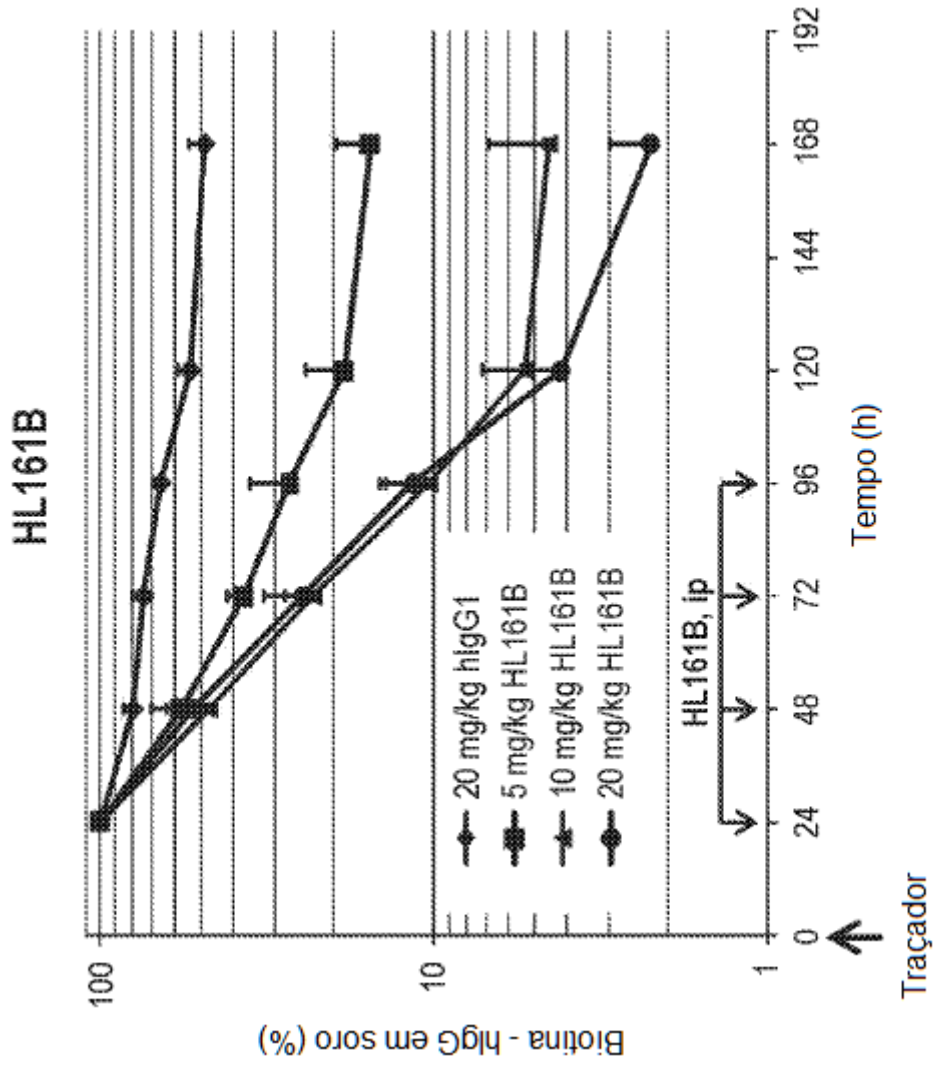
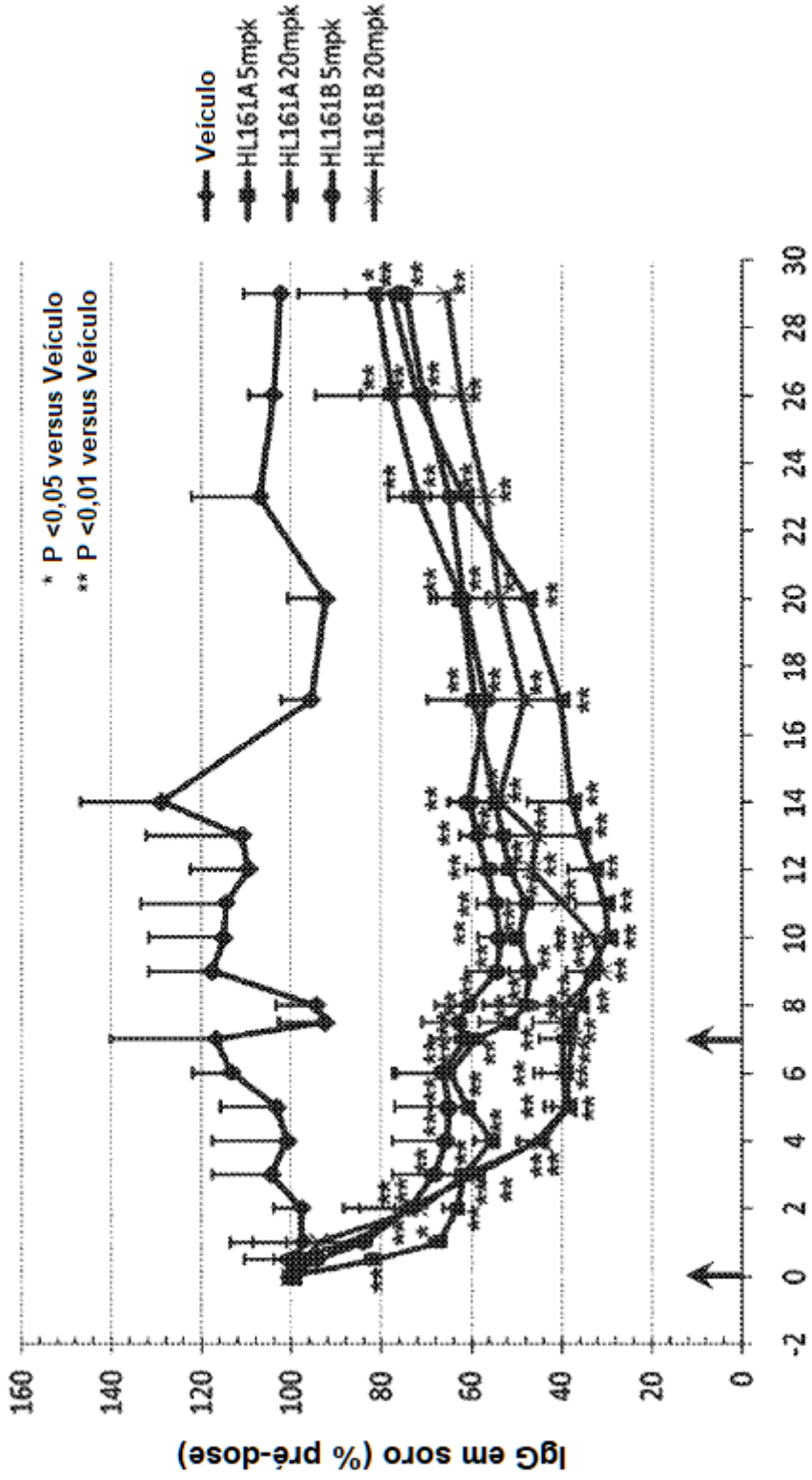


FIG. 5B



Dias após a primeira dose

FIG. 6A

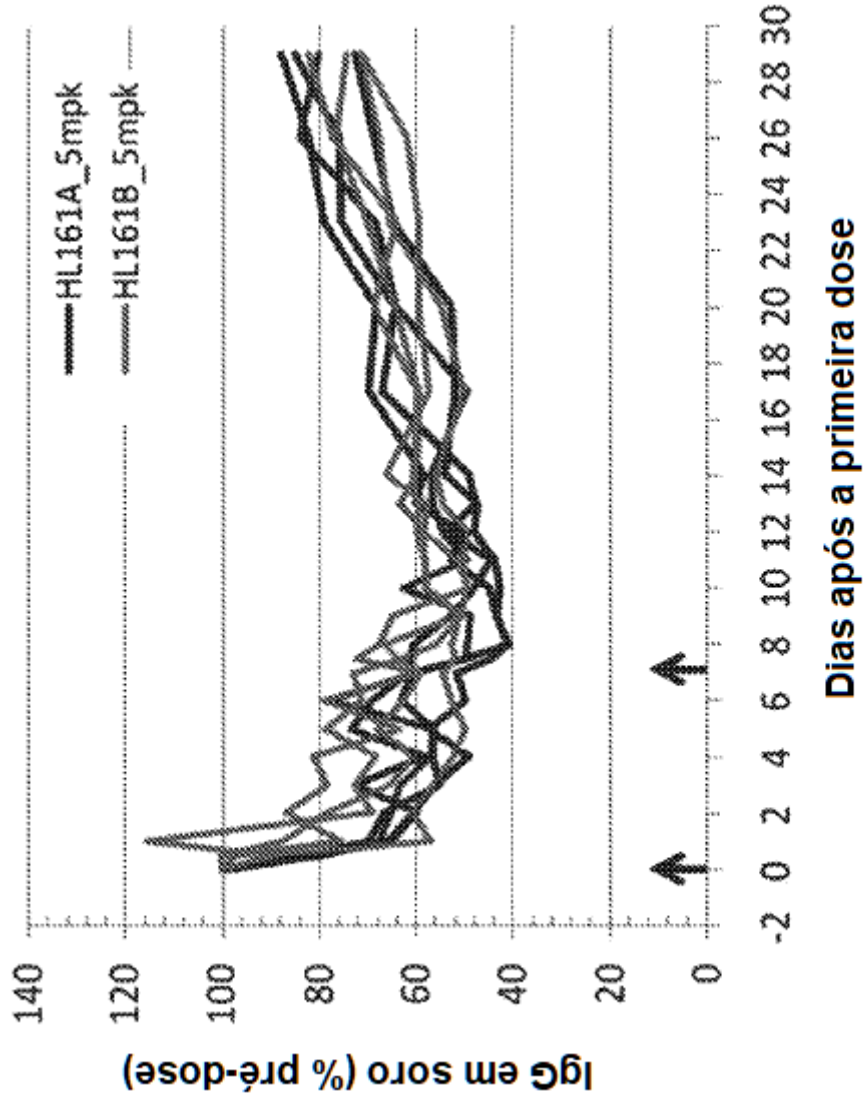
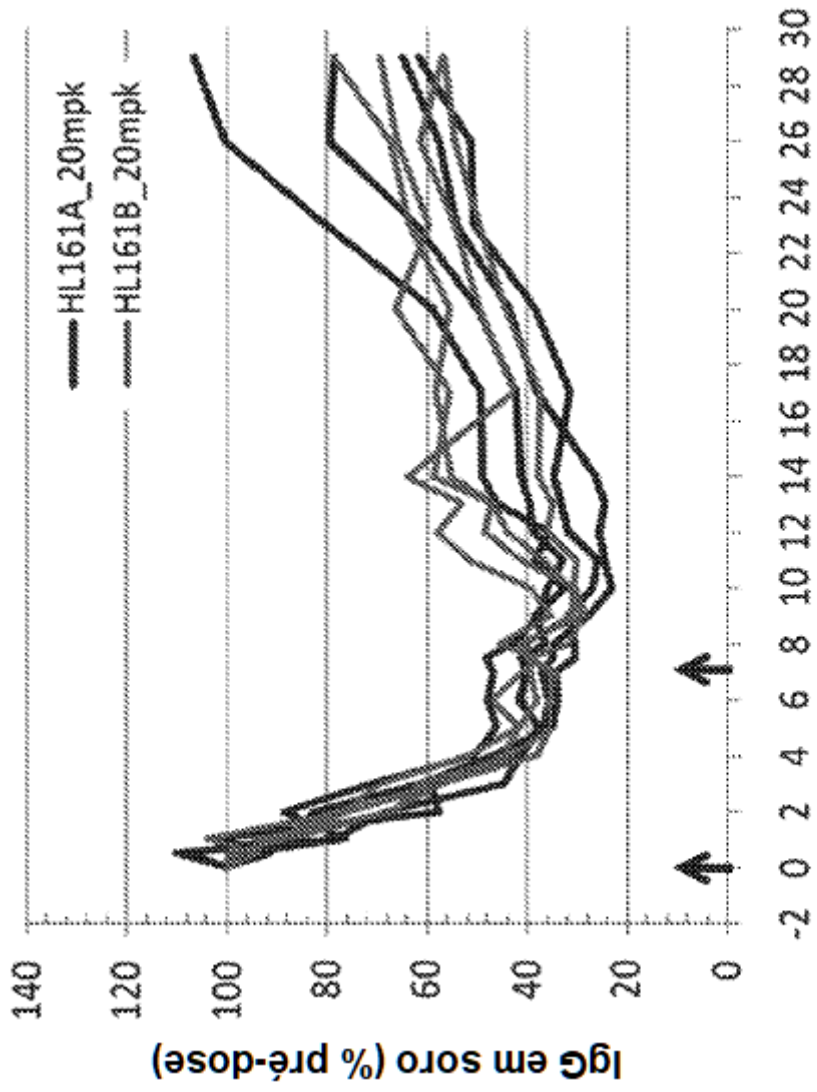


FIG. 6B



Dias após a primeira dose

FIG. 6C

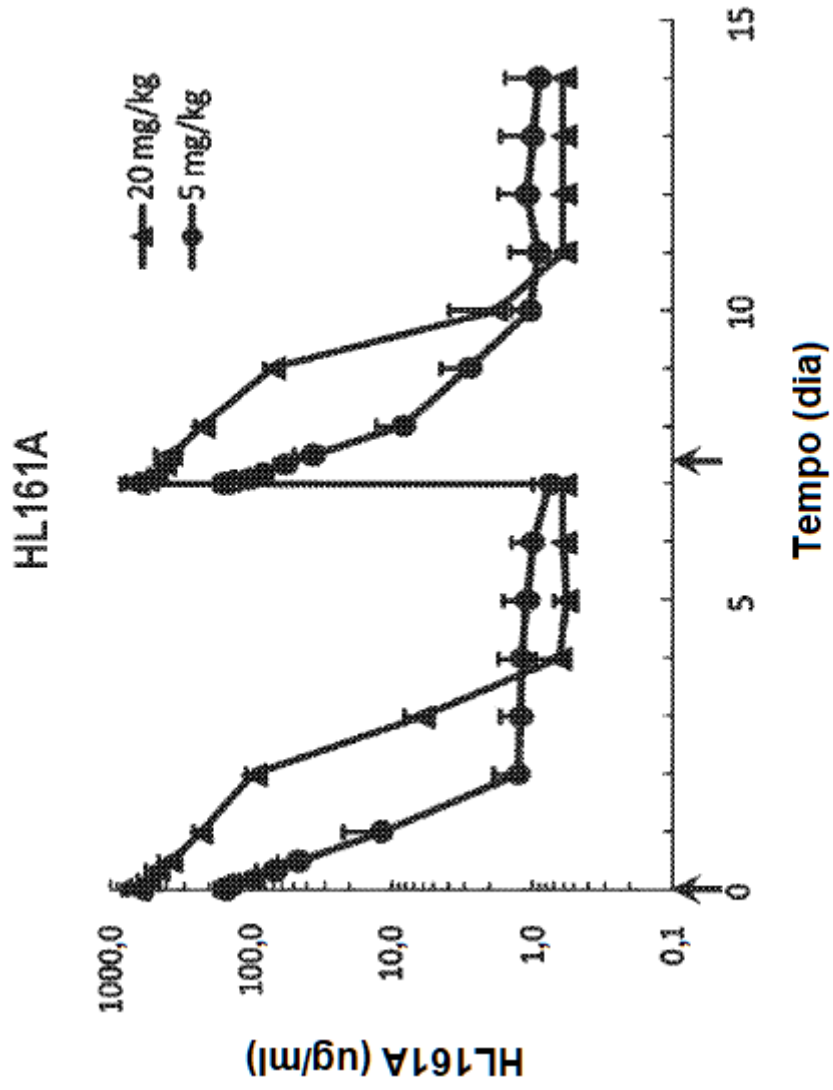


FIG. 7A

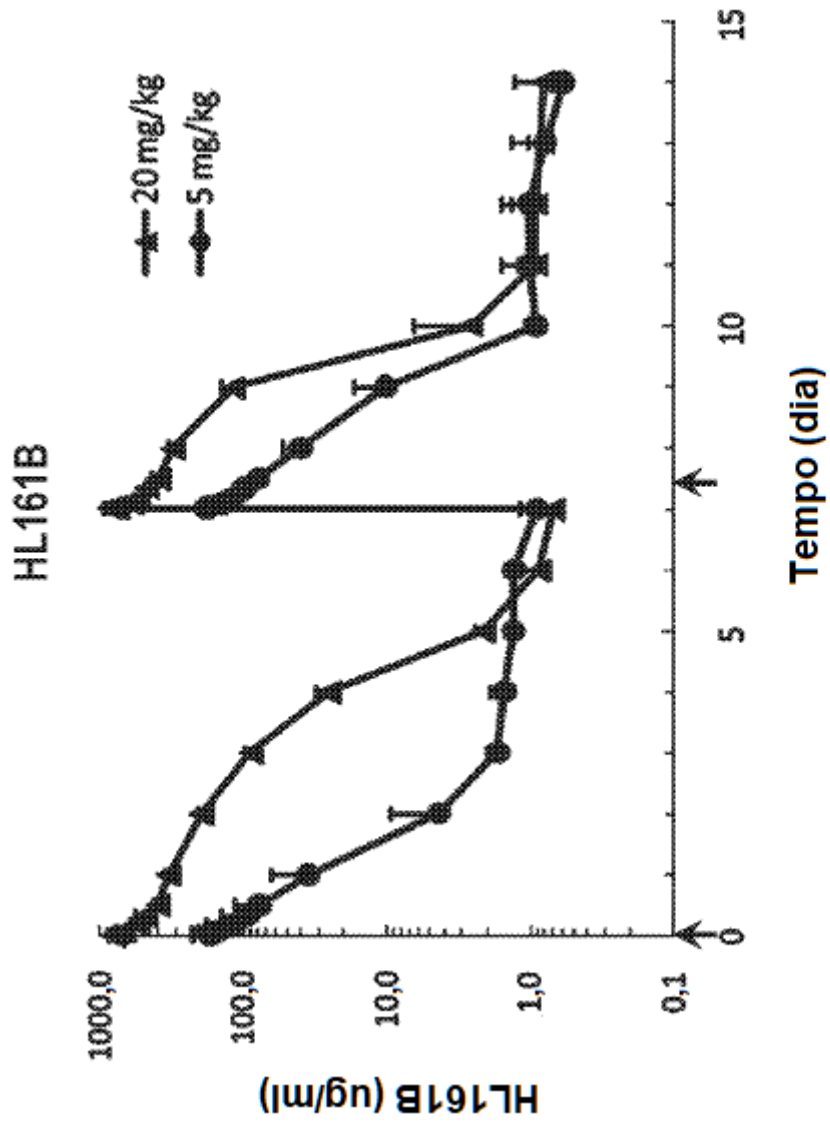


FIG. 7B

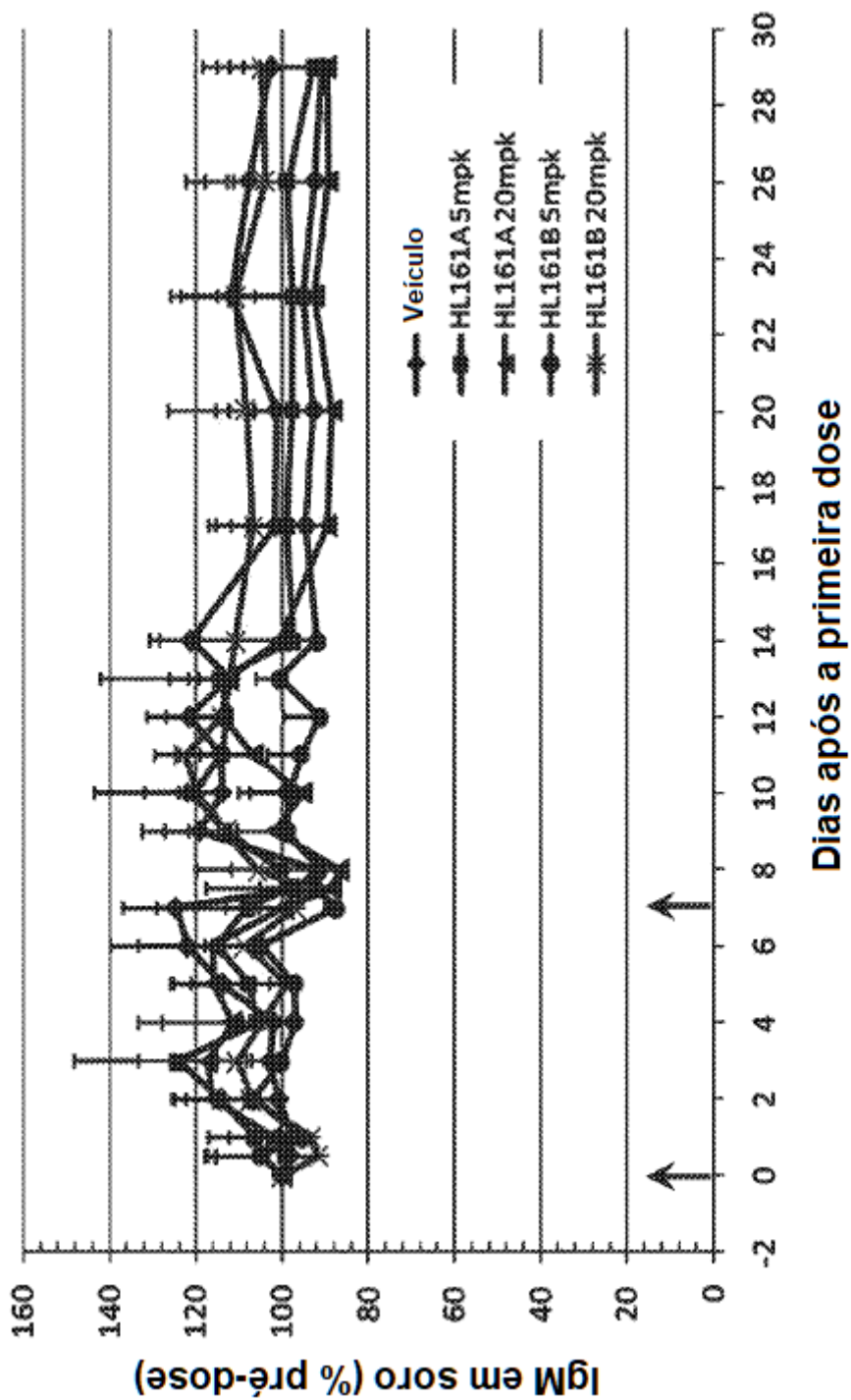


FIG. 8A

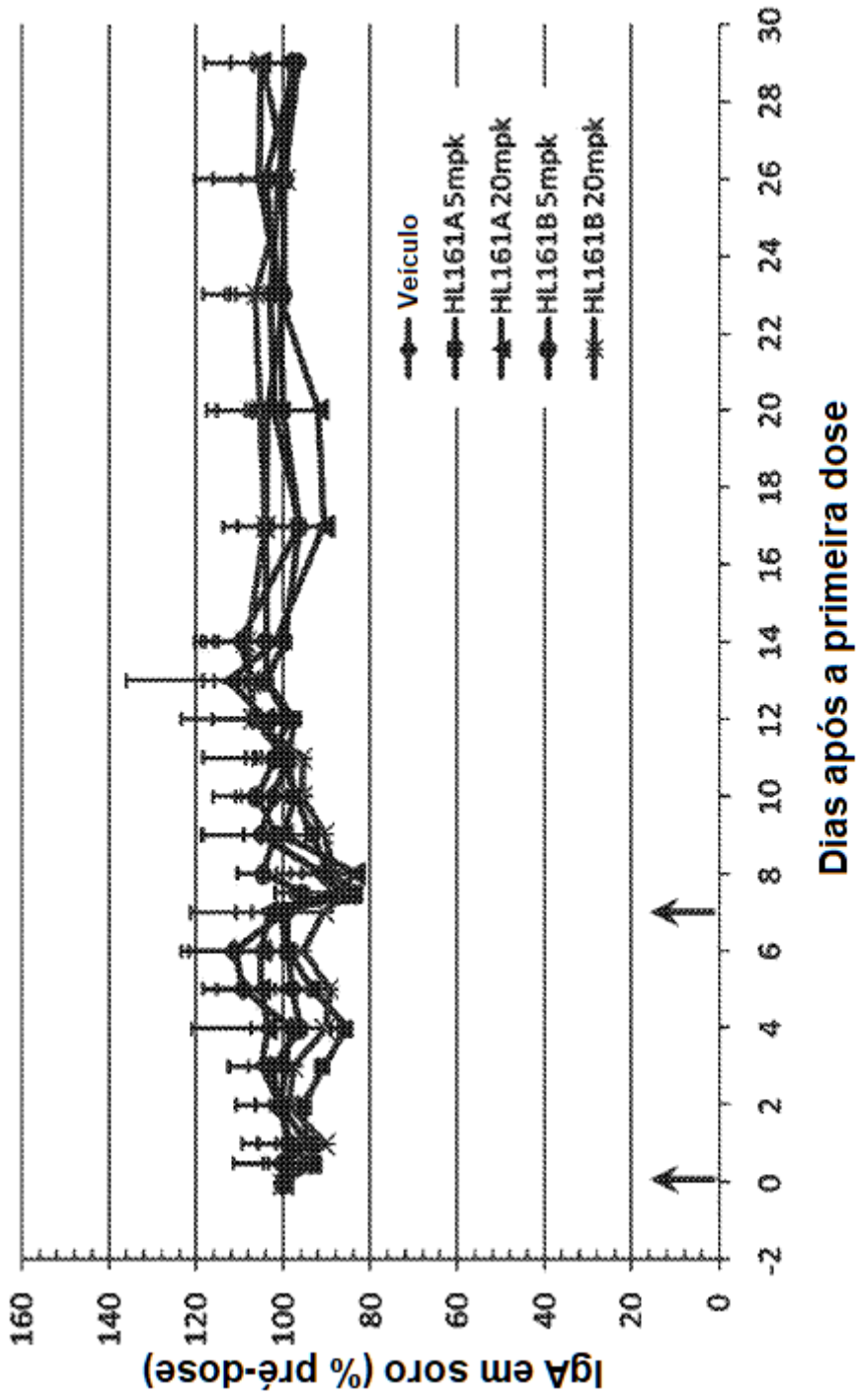
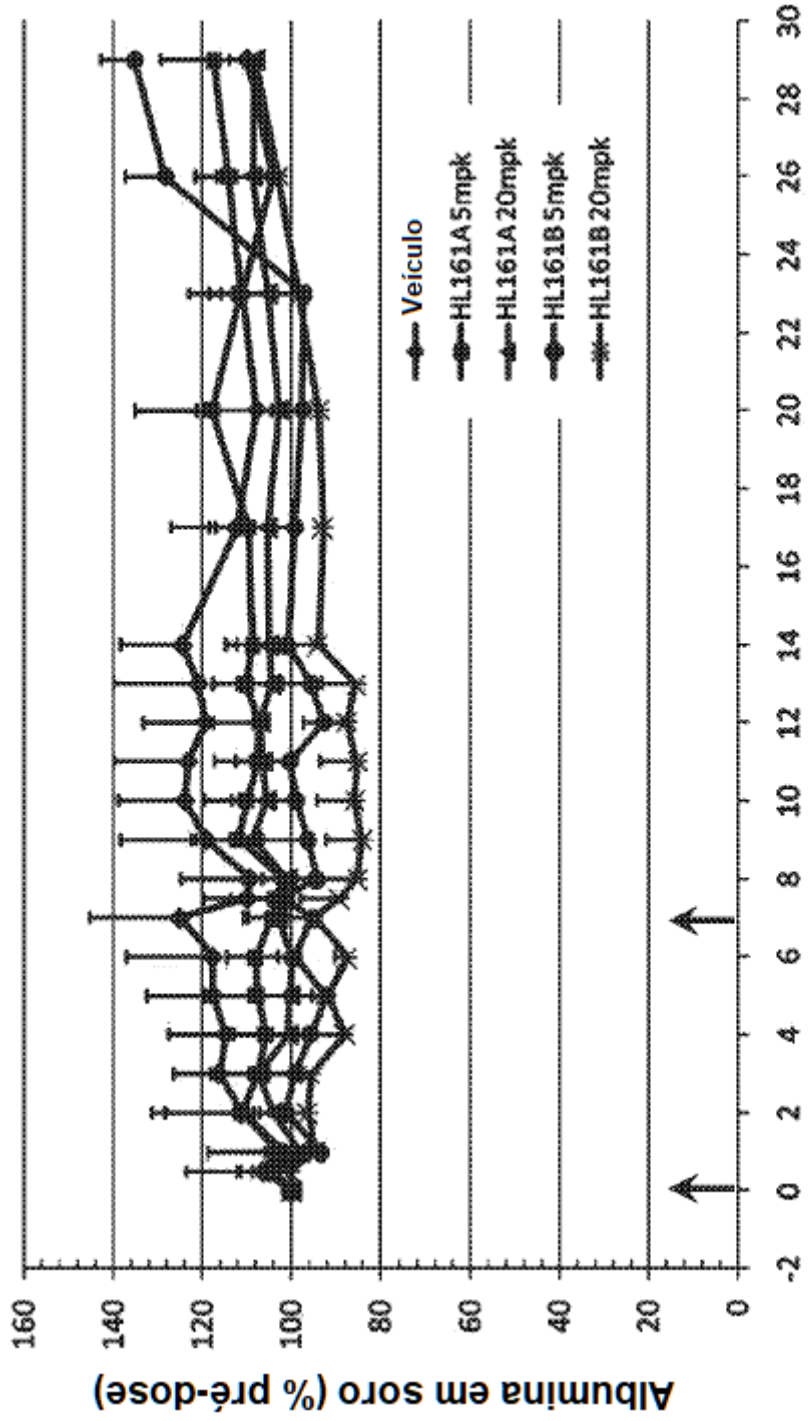


FIG. 8B



Dias após a primeira dose

FIG. 8C

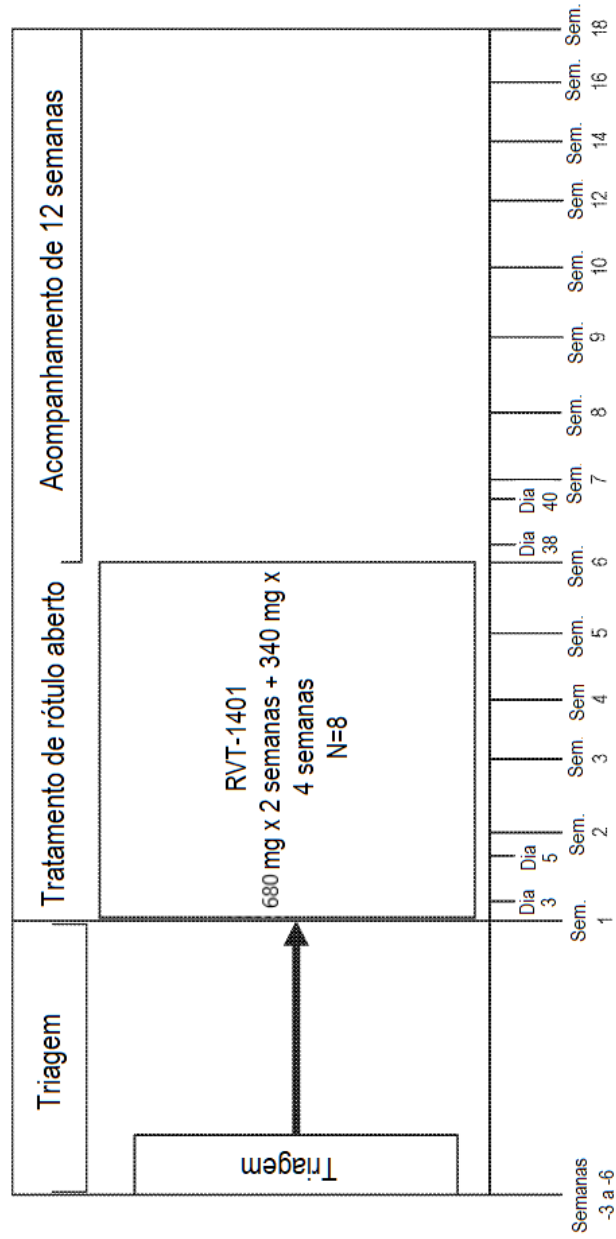


FIG. 9

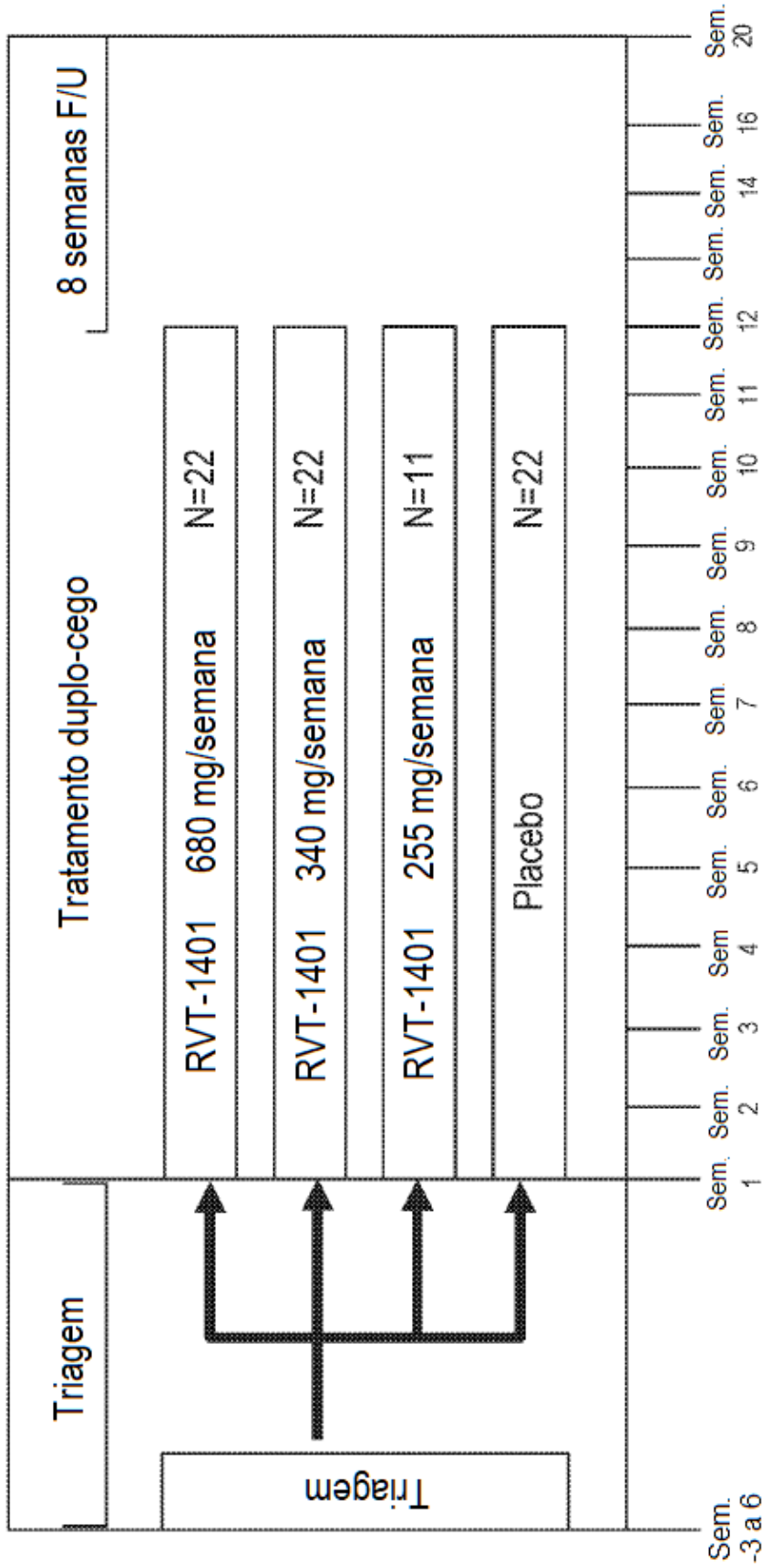


FIG. 10

RESUMO

Patente de Invenção: **“MÉTODOS DE TRATAMENTO DA OFTALMO-PATIA DE GRAVES USANDO ANTICORPOS ANTI-FCRN”**.

A presente invenção refere-se a composições, métodos e usos para o uso de um anticorpo anti-FcRn isolado ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga ao receptor Fc neonatal (FcRn) para prevenir, modular ou tratar a oftalmopatia de Graves.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: listagem de sequência p253299.txt
- Data de Geração do Código: 05/05/2021
- Hora de Geração do Código: 16:59:06
- Código de Controle:
 - Campo 1: 065EC7385F0DD591
 - Campo 2: 0C7BF65B9DF31E99