

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042620**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.06

(21) Номер заявки
201790051

(22) Дата подачи заявки
2015.06.19

(51) Int. Cl. **C07K 16/22** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

**(54) ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И ДРУГОГО НАРУШЕНИЯ
ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ПОМОЩИ МОДУЛЯТОРА GDF15**

(31) **62/015,242**

(32) **2014.06.20**

(33) **US**

(43) **2017.04.28**

(86) **PCT/US2015/036794**

(87) **WO 2015/196145 2015.12.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АВЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Гьюрис Джено, Лернер Лорена (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2010048670
WO-A1-2009046495
WO-A1-2014049087
National Kidney Foundation: "CLINICAL PRACTICE GUIDELINES CLINICAL PRACTICE GUIDELINES K/DOQI For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification", 1 January 2002 (2002-01-01), XP055228029, Retrieved from the Internet: URL: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf

[retrieved on 2015-11-12] Guidelines 1-12 Table 1-149
Figures 4-57

WO-A1-2005099746

WO-A1-2014100689

LONBERG ET AL: "Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER, OXFORD, GB, vol. 20, no. 4, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 450-459, XP025771204, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/J.COI.2008.06.004 [retrieved on 2008-07-21] abstract

STEPHAN DUEBEL ED - STEFAN DÜBEL: "Handbook of Therapeutic Antibodies Chapter 6", 1 January 2007 (2007-01-01), HANDBOOK OF THERAPEUTIC ANTIBODIES, WILEY-VCH, WEINHEIM, PAGE(S) 119-144, XP007913671, ISBN: 978-3-527-31453-9 introduction

S. N. BREIT ET AL: "Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease", NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, vol. 27, no. 1, 22 September 2011 (2011-09-22), pages 70-75, XP055023783, ISSN: 0931-0509, DOI: 10.1093/ndt/gfr575 abstract tables 1-4

FREDRIK E. WIKLUND ET AL: "Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality", AGING CELL, vol. 9, no. 6, 21 October 2010 (2010-10-21), pages 1057-1064, XP055204078, ISSN: 1474-9718, DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00629.x abstract

(57) Изобретение относится к способам и композициям для лечения индивидуума с нарушением, связанным с почками, таким как хроническое заболевание почек (ХЗП), терминальная почечная недостаточность, диабет, резистентность к инсулину, гипертрофия почки, гипотрофия почки, поликистозное заболевание почек, протеинурия, гипергликемия, гиперурикемия, подагра, камни в почках, гипертензия или гипертензивная нефропатия, дислипидемия, анемия и/или сниженная выработка эритропоэтина, недостаточность железа или гиперфильтрация. Способы и композиции используют или содержат композицию, которая уменьшает или ингибирует активность GDF15.

B1

042620

042620

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 62/015242, поданной 20 июня 2014 года, полностью включенной в настоящий документ в качестве ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способам применения и композициям, содержащим модулятор GDF15 для лечения индивидуума с почечным заболеванием или почечной дисфункцией, конкретно, с хроническим заболеванием почек, острой, хронической или терминальной почечной недостаточностью, гломерулонефритом, анемией, диабетической нефропатией и резистентностью к инсулину.

Предшествующий изобретению уровень техники

Заболевание почек представляет собой распространенное и затратное состояние, которое является основным источником заболеваемости и смертности у людей. С клинической точки зрения заболевания почек можно классифицировать как острое повреждение почек (ОПП) и хроническое заболевание почек (ХЗП). ОПП, также называемое острой почечной недостаточностью, представляет собой быструю потерю функции почек, и может закончиться полным или частичным восстановлением или не восстановлением нормальной функции почек. ОПП представляет собой резкое (в пределах 48 часов) снижение функции почек, которое может включать абсолютное повышение сывороточного креатинина по меньшей мере на 0,3 мг/дл, процентное повышение креатинина в сыворотке по меньшей мере на 50%, или уменьшение выхода мочи до менее чем 0,5 мл/кг в час в течение более чем шести часов. См. Metha et al., 2007, Critical Care, 11:R31. С эпидемиологической точки зрения, ОПП может быть вызвано внепочечными причинами из-за обструкции системы сбора мочи либо внутренними, либо внешними массами. Альтернативно, ОПП может возникать внутри самой почечной системы за счет нарушений или повреждения, затрагивающих структуры нефрона, такие как клубочки, канальцы, сосуды, или интерстиций.

ХЗП представляет собой прогрессирующую потерю функции в течение длительного периода времени. У пациента с ОПП, у которого не восстановилась функция почек, болезнь может прогрессировать до ХЗП. Кроме того, пациенты с ХЗП склонны страдать от ОПП-подобных событий.

Ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF15) является членом белкового суперсемейства трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), включающего большую группу мультифункциональных белков белки, которые служат в качестве регуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки. Известные члены этого семейства включают TGF- β 1-5, активины, морфогенетические белки кости (BMP), которые служат в качестве регуляторов кости, хряща и других типов тканей, и другие белки, участвующие в клеточной регуляции, такие как нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF) и миостатин (также известный как GDF-8). GDF15 был изначально выделен из тканей, таких как предстательная железа и плацента, и был известен по своим дополнительным названиям макрофагальный ингибиторный цитокин 1 (или MIC1), белок NSAID-активированного гена 1 (или NAG1), белок NSAID-регулируемого гена 1 (или NRG-1), плацентарный TGF-бета (или PTGFB), плацентарный морфогенетический белок кости (или PLAB) и фактор дифференцировки предстательной железы (или PDF).

Несмотря на прогресс, достигнутый на сегодняшний день, все еще существует потребность в новых способах и композициях для выявления, профилактики и/или лечения заболеваний и нарушений почек, таких как острое повреждение почек и хроническое заболевание почек.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам и композициям, полезным для выявления, профилактики и лечения состояний и нарушений, которые включают заболевание, нарушение функции, гипертрофию или гипотрофию почек или почечной ткани. Такие состояния включают, например, хроническую почечную недостаточность или терминальную почечную недостаточность, уремический синдром, анемию и/или сниженную выработку эритропоэтина в почках, диабет, резистентность к инсулину и снижение почечной функции или размера почки.

Авторы настоящего изобретения открыли, что, в частности, индивидуумов, страдающих от заболеваний и нарушений почек, таких как хроническое заболевание почек, для которых лечение существующими в настоящее время способами не было эффективным или оптимальным, можно эффективно лечить композицией, которая селективно уменьшает или ингибирует активность GDF15. Изобретение относится к композициям, которые уменьшают или ингибируют активность GDF15, например, за счет уменьшения способности GDF15 связываться с эндогенным партнером по связыванию (также обозначаемым как распознаваемый рецептор или партнер по связыванию), например, за счет конкурентного связывания с GDF15 или с эндогенным партнером по связыванию, или за счет иного способа, нейтрализующего активность GDF15. В определенных вариантах осуществления такая композиция может включать антитело, которое связывается с GDF15 или эндогенным партнером по связыванию, а также пептид или слитую молекулу, которые содержат такое антитело. В других конкретных вариантах осуществления композиция может включать пептид или низкомолекулярное соединение, которое связывается, например, конкурентно связывается с GDF15 или с эндогенным партнером по связыванию таким образом, что активность GDF15 уменьшается или ингибируется, например, за счет уменьшения или ингибирования способности

GDF15 связываться с эндогенным партнером по связыванию или за счет иного способа, нейтрализующего активность GDF15.

В одном из аспектов, изобретение относится к способу улучшающему функцию почек у нуждающегося в этом индивидуума, способу, включающему введение эффективного количества композиции, содержащей модулятор GDF15, таким образом, чтобы повысить функцию почек у индивидуума. Функция почек может включать любые из биохимических и физиологических параметров, которые обсуждаются далее.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения индивидуума с почечным нарушением или почечной дисфункцией, способу, включающему введение эффективного количества композиции, содержащей модулятор GDF15, таким образом, чтобы улучшить симптом почечного нарушения или почечной дисфункции. Симптомы могут включать в себя любые из биохимических и физиологических параметров, которые обсуждаются далее.

В другом аспекте изобретение относится к способу снижения или реверсии почечной гипотрофии у нуждающегося в этом индивидуума, где у индивидуума есть один или несколько симптомов хронического заболевания почек, способу, включающему введение эффективного количества композиции, содержащей модулятор GDF15, таким образом, чтобы снизить или обратить вспять почечную гипотрофию у индивидуума. Симптомы могут включать в себя любые из биохимических и физиологических параметров, которые обсуждаются далее.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или профилактики хронического заболевания почек (ХЗП) у нуждающегося в этом индивидуума, способу, включающему введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей модулятор GDF15, таким образом, чтобы вылечить или предотвратить ХЗП у индивидуума.

В определенных вариантах осуществления индивидуум демонстрирует скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 90 мл креатинина/минуту/1,73м² площади поверхности тела. В определенных вариантах осуществления индивидуум демонстрирует альбуминурию (например, выделение альбумина с мочой более 30 мг в сутки, 30 мг на литр мочи, или 30 мкг/мг креатинина в моче). В определенных вариантах осуществления индивидуум демонстрирует гиперурикемию, демонстрирует уровень мочевой кислоты в сыворотке по меньшей мере 6,3 мг/дл, демонстрирует недостаточность железа в организме, или демонстрирует насыщение трансферрина ниже 25% и низкий уровень ферритина. В определенных вариантах осуществления у индивидуума диагностировано хроническое заболевание почек.

В определенных вариантах осуществления модулятор GDF15 по изобретению может уменьшать или ингибировать активность GDF15 у индивидуума. В определенных вариантах осуществления модулятор GDF15 ингибирует активность, экспрессию или связывание GDF15 с распознаваемым им рецептором. Модулятор GDF15 может представлять собой анти-GDF15 антитело, которое может быть гуманизированным или человеческим.

В других вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения индивидуума, демонстрирующего одну или несколько следующих характеристик, которые могут указывать на почечную дисфункцию или заболевание, такие как хроническое заболевание почек. Такие характеристики, связанные с почками, включают:

- (1) индивидуум демонстрирует сниженную или ниже нормы скорость клубочковой фильтрации (СКФ);
- (2) индивидуум демонстрирует альбуминурию (микроальбуминурию или макроальбуминурию);
- (3) индивидуум демонстрирует повышенные или выше нормальных уровни креатинина в сыворотке (СКр);
- (4) индивидуум демонстрирует сниженные или ниже нормы уровни диуреза;
- (5) индивидуум демонстрирует повышенное или выше нормы выделение с мочой липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL);
- (6) индивидуум демонстрирует признаки протеинурии (белка в моче), такого как альбумин, 2-макроглобулин или IgG, в количествах больше чем 3,5 г/сутки;
- (7) индивидуум демонстрирует гипергликемию, гиперурикемию или дислипидемию;
- (8) индивидуум демонстрирует анемию или сниженную выработку эритропоэтина;
- (9) индивидуум демонстрирует недостаточность железа в организме;
- (10) индивидуум демонстрирует гиперфильтрацию;
- (11) индивидуум перенес почечную недостаточность, или диагностирован как имеющий риск развития почечной недостаточности;
- (12) индивидуум перенес вмешательство на почке, или был диагностирован как нуждающийся во вмешательстве на почки, таком как трансплантация почки или диализ;
- (13) индивидуум демонстрирует гипертрофию почек или гипотрофию почек;
- (14) индивидуум демонстрирует уровни одного или нескольких биомаркеров, указывающие на почечную дисфункцию.

В определенных вариантах осуществления полезные биомаркеры, указывающие на почечную дисфункцию, включают один или несколько из следующих: цистатин С в моче или плазме, С-реактивный

белок в моче (uCRP), ретинол-связывающий белок в моче (uRBP), липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), гепсидин, креатинин, гемоглобин, мочевая кислота и/или мочевины, бета-следовой белок, молекула повреждения почек 1 (KIM-1), N-ацетил-бета-(D)-глюкозаминидаза (NAG) в моче, интерлейкин-18 (uIL-18) в моче, печеночный белок 1, связывающийся с жирными кислотами (L-FABP-1), азот мочевины в крови (BUN), микро-РНК 21 (мкРНК-21) и электролиты.

Индивидуумы с нарушенными уровнями этих биомаркеров могут быть кандидатами для лечения модуляторами GDF15. В некоторых вариантах осуществления врач-клиницист будет использовать одну или несколько вышеперечисленных характеристик в комбинации с другими обследованиями, такими как семейный анамнез заболеваний почек, или перенес ли индивидуум вмешательство на почке, или был диагностирован как нуждающийся во вмешательстве на почки, таком как трансплантация почки или диализ.

Вышеописанные характеристики и биомаркеры, связанные с почками, также можно использовать для наблюдения за прогрессом индивидуума в ответе на лечение модулятором GDF15 в соответствии с настоящим изобретением, и для изменения схемы дозирования, если это будет сочтено клинически целесообразным. В определенных вариантах осуществления индивидуума с почечным нарушением, таким как хроническое заболевание почек (ХЗП), ранее лечили при помощи известного лечения для почек, такого как диализ, но он продолжает демонстрировать по меньшей мере одну из вышеописанных характеристик. В таких случаях, настоящее изобретение относится к способам и композициям для предотвращения или уменьшения возникновения и/или тяжести по меньшей мере одной из вышеуказанных характеристик, связанных с почками, и может также предотвращать или уменьшать необходимость дополнительного лечения почек, за счет введения индивидууму ингибитора GDF15.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способам улучшения по меньшей мере одной из следующих характеристик у индивидуума, где у индивидуума было диагностировано хроническое заболевание почек или считают, что он имеет риск развития хронического заболевания почек:

- (1) сниженная или ниже нормы скорость клубочковой фильтрации (СКФ);
- (2) повышенные или выше нормальных уровни креатинина в сыворотке (СКр);
- (3) сниженные или ниже нормы уровни диуреза;
- (4) повышенное или выше нормы выделение с мочой липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL);
- (5) признаки протеинурии (белка в моче), такого как альбумин, 2-макроглобулин или IgG, в количествах больше чем 3,5 г/сутки;
- (6) гипергликемия, гиперурикемия или дислипидемия;
- (7) анемия или сниженная выработка эритропоэтина;
- (8) недостаточность железа в организме;
- (9) гиперфильтрация; или
- (10) индивидуум перенес почечную недостаточность, или диагностирован как имеющий риск развития почечной недостаточности;
- (11) индивидуум перенес вмешательство на почке, или был диагностирован как нуждающийся во вмешательстве на почки, таком как трансплантация почки или диализ;
- (12) гипертрофия почек или гипотрофия почек;
- (13) уровни одного или нескольких биомаркеров, которые указывают на почечную дисфункцию.

В определенных вариантах осуществления модулятор GDF15 по изобретению может уменьшать или ингибировать активность GDF15 у индивидуума. В определенных вариантах осуществления модулятор GDF15 ингибирует активность, экспрессию или связывание GDF15 с распознаваемым им рецептором. Модулятор GDF15 может представлять собой анти- GDF15 антитело, которое может быть гуманизированным или человеческим.

Вышеописанные характеристики, связанные с почками, можно контролировать для подтверждения прогресса индивидуума в ответе на лечение ингибиторами, связывающимися с GDF15, в соответствии с настоящим изобретением, и для изменения схемы дозирования, если это будет сочтено клинически целесообразным. В определенных вариантах осуществления индивидуума с почечным нарушением, таким как хроническое заболевание почек (ХЗП), ранее лечили при помощи известного лечения для почек, но он продолжает демонстрировать по меньшей мере одну из вышеописанных характеристик. В таких случаях, настоящее изобретение относится к способам и композициям для предотвращения или уменьшения возникновения и/или тяжести по меньшей мере одной из вышеуказанных характеристик, и может также предотвращать или уменьшать необходимость в одном из вышеописанных почечных вмешательств.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий влияние на мышечную массу внутрибрюшинного введения 40 мкг рекомбинантного мышечного белка Fc-GDF15 или фосфатно-солевого буфера (PBS), где масса тела значительно снизилась у животных, которых лечили mFc-GDF15 (■), а не PBS (●).

Фиг. 2А-2В представляют собой гистограммы, показывающие эффект однократной дозы 40 мкг мышечного рекомбинантного белка Fc-GDF15, инъецированного мышцам внутрибрюшинно, где масса голяковой ткани (фиг. 2А) и икроножной мышцы (фиг. 2В) значительно снизилась. Для каждого момента времени, столбец слева представляет собой PBS, столбец справа представляет собой mFc-GDF15.

Фиг. 3 представляет собой гистограмму, показывающую воздействие на мышей после инъекции рекомбинантного мышинового Fc-GDF15. Для каждого маркера (например, ALT), столбец слева представляет собой наивных мышей, столбец справа представляет собой GDF15. Мыши, которых лечили GDF15, демонстрировали более низкие уровни печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (ALT), щелочной фосфатазы (ALK), а также повышение уровней мочевины (азота мочевины) в крови, маркера нарушения функции почек.

Фиг. 4А представляет собой график, показывающий, что потеря массы тела обратима у иммунонекомпетентных мышей (ICR-SCID), несущих модель опухолевого ксенотрансплантата фибросаркомы HT-1080, после введения антитела к GDF15 (01G06) 2 мг/кг. Стрелки указывают внутривенную инъекцию антитела.

Фиг. 4В представляет собой гистограмму, показывающую, что введение антитела к GDF15 увеличивает массу органа (печень, сердце, селезенка, почка) и повышает тканевую массу (гонадная ткань и икроножная мышца) по сравнению с отрицательным контролем (мышь с IgG) (●) и исходным состоянием (сутки 1).

Фиг. 5А представляет собой график, показывающий влияние системного введения антитела к GDF15 (Hu01G06-127) на мышей ICR Scid, несущих ксенотрансплантаты опухоли человека HT-1080. Такие мыши демонстрируют значительную потерю массы тела. Введение антитела к GDF15 (▲), но не IgG человека (■), восстанавливает потерю массы тела.

Фиг. 5В представляет собой гистограмму, показывающую, что введение антитела к GDF, но не IgG человека, восстанавливает массу гонад.

Фиг. 6 представляет собой гистограмму, показывающую влияние на сывороточные уровни азота мочевины после введения антитела к GDF15. Мыши, несущие ксенотрансплантаты опухоли человека HT-1080, демонстрировали повышенные уровни азота мочевины в сыворотке, маркера нарушения функции почек. Это повышение было обратимо при введении антитела к GDF15. Столбики слева направо представляют собой плацебо, исходные значения (93%), 10 мг/кг hIgG и 10 мг/кг Hu01G06-127.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения индивидуума с любым числом состояний, связанных с почками или заболеваниями почек, например, индивидуума с хроническим заболеванием почек, терминальной почечной недостаточностью, диабетом, резистентностью к инсулину, гипертрофией почки, гипотрофией почки, поликистозным заболеванием почек, протеинурией, гипергликемией, гиперурикемией, уремическим синдромом, подагрой, камнями в почках, гипертензией или гипертензивной нефропатией, дислипидемией, анемией и/или сниженной выработкой эритропоэтина; недостаточностью железа или гиперфильтрацией, где такое состояние болезни ассоциировано с почечным нарушением. Способы и композиции могут быть полезны для лечения индивидуума с хроническим заболеванием почек, которое может быть вызвано вышеописанными состояниями болезни, или индивидуума, который демонстрирует по меньшей мере одну характеристику, которая является симптомом хронического заболевания почек, почечной недостаточности, уремического синдрома, почечных дистрофий, других почечных заболеваний или нарушений, остро повреждения почки, остро заболевания почек или неблагоприятных клинических исходов, приводящих к острой почечной недостаточности, например, обструктивной нефропатии, в том числе одну или несколько из следующих:

- (1) сниженная или ниже нормы скорость клубочковой фильтрации (СКФ);
- (2) повышенные или выше нормальных уровни креатинина в сыворотке (СКр);
- (3) сниженные или ниже нормы уровни диуреза;
- (4) повышенное или выше нормы выделение с мочой липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL);
- (5) признаки протеинурии (белка в моче), такого как альбумин, 2-макроглобулин или IgG, в количествах больше чем 3,5 г/сутки;
- (6) гипергликемия, гиперурикемия или дислипидемия;
- (7) анемия или сниженная выработка эритропоэтина;
- (8) недостаточность железа в организме;
- (9) гиперфильтрация; или
- (10) индивидуум перенес почечную недостаточность, или диагностирован как имеющий риск развития почечной недостаточности;
- (11) индивидуум перенес вмешательство на почке, или был диагностирован как нуждающийся во вмешательстве на почки, таком как трансплантация почки или диализ;
- (12) гипертрофия почек или гипотрофия почек;
- (13) уровни одного или нескольких биомаркеров, которые указывают на почечную дисфункцию.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, индивидуум демонстрирует хроническое заболевание почек (ХЗП). В связи с этим, индивидуум с ХЗП или другим заболеванием или нарушением, связанным с почками, который демонстрирует симптомы ХЗП или которому был поставлен диагноз ХЗП или у которого есть риск развития ХЗП, может получать не оптимальное лечение существующими способами лечения. В таких случаях, лечение в соответствии со способами и композициями по

настоящему изобретению может быть особенно полезно для улучшения одной или нескольких вышеописанных характеристик. В конкретных вариантах осуществления индивидуум демонстрирует одну или несколько следующих характеристик, таким образом, что индивидуум рассматривается как имеющий ХЗП или считается страдающим от ХЗП, так что индивидуум может получить выгоду от лечения по настоящему изобретению. Как применяют на всем протяжении заявки, термин "считается имеющим ХЗП" или "считается страдающим от ХЗП" означает, что после раскрытия данной заявки, специалист в данной области будет ожидать, что индивидуум получит выгоду от введения ингибиторов GDF15 в соответствии с настоящим изобретением. Индивидуум также "считается имеющим ХЗП" или "считается страдающим от ХЗП", если квалифицированный врач-клиницист после изучения информации, относящейся к индивидууму, вынесет профессиональное суждение или поставит диагноз, что индивидуум на данный момент страдает от ХЗП. Термин "считается имеющим риск развития ХЗП" означает, что после раскрытия данной заявки, специалист в данной области будет ожидать, что индивидуум получит выгоду от профилактического или терапевтического введения ингибиторов GDF15 в соответствии с настоящим изобретением. Индивидуум также "считается имеющим риск развития ХЗП", если квалифицированный врач-клиницист после изучения информации, относящейся к индивидууму, вынесет профессиональное суждение или поставит диагноз, что индивидуум на данный момент имеет риск развития ХЗП, достаточный, чтобы оправдать профилактическое или терапевтическое вмешательство.

Как применяют в настоящем документе, "лечить" и "лечение" означает лечение заболевания у млекопитающего, например, у человека. Лечение включает: (а) ингибирование заболевания, т.е. прекращение его развития; и (b) облегчение заболевания, т.е. вызывание регрессии состояния болезни.

I. Симптомы хронического заболевания почек, почечной недостаточности или почечной дисфункции.

Основным критерием, полезным для классификации, диагноза и наблюдения у индивидуумов для хронического заболевания почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Национальный почечный фонд США установил критерии для определения ХЗП, при котором индивидуум имеет один или несколько факторов риска ХЗП. Как правило, СКФ измеряют относительно клиренса или фильтрации в мл креатинина в минуту на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела. Однако цистатин С, другой маркер для прогноза ХЗП, является потенциальной альтернативой сывороточному креатинину для оценки СКФ. См., Inker et al., 2012, N. E. J. Medicine, 367:20-29.

Индивидуум, демонстрирующий СКФ менее чем 90, считается имеющим ХЗП. Индивидуум, демонстрирующий СКФ больше или равную 90 (мл/минуту/ $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела), может считаться имеющим первую стадию ХЗП, или имеющим повышенный риск развития ХЗП, после учета остальных индикаторов ХЗП. Например, индикаторы факторов риска ХЗП включают уровни, превышающие норму, для креатинина или мочевины в крови, кровь или белок в моче, и семейный анамнез поликистозного заболевания почек. Индивидуум, демонстрирующий повреждение почек со СКФ в пределах от 60 и до 89 мл/минуту/ $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела, считается имеющим вторую стадию ХЗП. Индивидуум, демонстрирующий СКФ в пределах от 30 и до 59 мл/минуту/ $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела, считается имеющим третью стадию ХЗП, при которой многие клиницисты рассматривают возможность почечного вмешательства. Среди вмешательств находятся строгие планы модификации диеты, при которых может быть рекомендовано ежедневное потребление фосфора, кальция, углеводов и натрия. Также может быть рекомендовано дополнить диету белком, водорастворимым комплексом витаминов В, и витамином С. Индивидуум, демонстрирующий СКФ в пределах от 15 и до 29 мл/минуту/ $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела, считается имеющим четвертую стадию ХЗП, при которой многие клиницисты рассматривают диализ или подготовку к пересадке почки. Индивидуум, демонстрирующий СКФ менее чем 15 мл/минуту/ $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела, считается имеющим пятую стадию ХЗП, или декомпенсированную почечную недостаточность, неотложное состояние, при котором требуется срочное вмешательство, такое как пересадка почки, особенно, если присутствует уремия. Индивидуум, демонстрирующий ХЗП со стадиями 1-5, может получить пользу от терапии по настоящему изобретению, для того чтобы частично или полностью восстановить потерю функции почек, или для того чтобы замедлить или предотвратить дальнейшее ухудшение функции почек.

Индивидуум считается страдающим от хронического заболевания почек, если уровни NGAL в его моче больше чем 50 мкг/л, и более серьезного ХЗП, если уровни NGAL в моче или плазме больше чем 100 мкг/л. Lippi et al., 2011, Clin Chem Lab Med, 50(9):1581-1584; Bolignano et al., 2008, American J. of kidney diseases, 52:595-605.

Индивидуум считается страдающим от хронического заболевания почек, если он демонстрирует микроальбуминурию: выделение альбумина с мочой более 30 мг в сутки, 30 мг на литр мочи, или 30 мкг/мг креатинина в моче. Индивидуум считается страдающим от серьезного ХЗП, если он демонстрирует макроальбуминурию: выделение альбумина с мочой составляет 300 мг или больше в сутки, 300 мг или больше на литр мочи, или 300 мкг или больше/мг креатинина в моче. См. Levey and Coresh, 2012, The Lancet, 379:165-180.

Согласно настоящему изобретению, индивидуум считается страдающим от хронического заболевания почек, если он демонстрирует уровень мочевой кислоты в крови более 530 мкмоль/л (6 мг/дл) для

женщин и 619 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин, или если он страдает от камней в почках. См. также пиковый VO_2 , Jalal et al., 2012, *Am. J. of kidney diseases*, 62:134-146.

Согласно настоящему изобретению индивидуум считается страдающим от хронического заболевания почек, если он демонстрирует недостаточность железа, особенно низкое насыщение трансферрина (<25%) в сочетании с низким ферритином (<200 нг/мл у пациентов с диализом; <100 нг/мл у пациентов без диализа). См. Larson and Coyne, 2013, *kidney Research and Clinical Practice*, 32:11-15.

Согласно настоящему изобретению, индивидуум считается страдающим от хронического заболевания почек, если он демонстрирует гипертрофию почки, гиперплазию или увеличение массы почки, которая связана с исходным заболеванием. Гипертрофия почки может быть компенсаторной из-за потери функции почечной ткани. Например, гипертрофию часто наблюдают у пациентов с единственной функциональной почкой. Krill et al., 2012, *J. Urology*, 188supp:1613-1617. Клеточную гипертрофию можно оценивать путем общего белка/клетку и "электронному объему". См. Huang et al., 2014, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 390:45-53.

Согласно настоящему изобретению, индивидуум считается страдающим от хронического заболевания почек, если он испытывает гипотрофию почки, гипоплазию, значительное снижение массы почки. Гипотрофию почки можно оценивать, например, путем магнитно-резонансной томографии. См. Chang et al., 2007, *J. Urology*, 178:2550-2554.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, индивидуум демонстрирует один или несколько дополнительных симптомов хронического заболевания почек. Они могут включать один или несколько следующих индикаторов хронического заболевания почек, почечной недостаточности или почечной дисфункции: повышенные уровни креатинина в сыворотке, сниженные уровни билирубина в сыворотке, повышенная концентрация альбумина в моче, повышенные уровни креатинина в моче, повышенное соотношение альбумин/креатинин в моче (соотношение альбумин/креатинин составляет 25 мг/г или выше у женщин и 17 мг/г или выше у мужчин, значение 30 мг/г указывает на серьезное ХЗП), повышенное соотношение белок/креатинин в моче (соотношение белок/креатинин 200 мг/г рассматривается как очень высокое и указывает на ХЗП), гипертензия (определяют как систолическое артериальное давление 140 мм рт.ст. или выше; диастолическое артериальное давление 90 мм рт.ст. или выше; или длящееся в настоящее время лечение антигипертензивным средством), сахарный диабет (определяют как уровень глюкозы натощак 126 мг/дл или выше, или применение инсулина или пероральных гипогликемических лекарственных средств); появление цистатина С в моче или плазме, С-реактивный белок в моче (uCRP), ретинол-связывающий белок в моче (uRBP), липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), гепсидин, креатинин, гемоювелин, мочевая кислота и/или мочевины, бета-следовой белок, молекула повреждения почек 1 (KIM-1), N-ацетил-бета-(D)-глюкозаминидаза (NAG) в моче, интерлейкин-18 (uIL-18) в моче, печеночный белок 1, связывающийся с жирными кислотами (L-FABP-1), азот мочевины в крови (BUN), микро-РНК 21 (мкРНК-21) и электролиты.

В определенных вариантах осуществления полезные биомаркеры, указывающие на почечную дисфункцию, включают один или несколько из следующих: цистатин С в моче или плазме, С-реактивный белок в моче (uCRP), ретинол-связывающий белок в моче (uRBP), липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), гепсидин, креатинин, гемоювелин, мочевая кислота и/или мочевины, бета-следовой белок, молекула повреждения почек 1 (KIM-1), N-ацетил-бета-(D)-глюкозаминидаза (NAG) в моче, интерлейкин-18 (uIL-18) в моче, печеночный белок 1, связывающийся с жирными кислотами (L-FABP-1), азот мочевины в крови (BUN), микро-РНК 21 (мкРНК-21) и электролиты.

Кроме того, удержание потенциально токсичных растворенных веществ, включая фосфаты, диметиларгинины (асимметричные, или ADMA, и симметричные, или SDMA), мочевую кислоту, паратиреоидный гормон (PTH), фактор роста фибробластов 23 (FGF23), бета-2 микроальбумин (B2M), интерлейкин-6 (IL-6), белок-связанный индоксилсульфат (IS) и р-крезол и его конъюгаты, р-крезилсульфат (PCS) и р-крезилглюкуронид (PCG), могут указывать на сниженную Функцию почек или почечное нарушение, например, "уремический синдром". См., Liabeuf et al., 2014, *Semin Nephrol*, 34 (2): 164-179, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephro.2014.02.008>.

Индивидуумы с нарушенными уровнями этих биомаркеров могут быть кандидатами для лечения модуляторами GDF15. В некоторых вариантах осуществления врач-клиницист будет использовать одну или несколько вышеперечисленных характеристик в комбинации с другими обследованиями, такими как семейный анамнез заболеваний почек, или перенес ли индивидуум вмешательство на почке, или был диагностирован как нуждающийся во вмешательстве на почки, таком как трансплантация почки или диализ.

Вышеописанные характеристики и биомаркеры, связанные с почками, также можно использовать для наблюдения за прогрессом индивидуума в ответе на лечение модулятором GDF15 в соответствии с настоящим изобретением, и для изменения схемы дозирования, если это будет сочтено клинически целесообразным. В определенных вариантах осуществления индивидуума с почечным нарушением, таким как хроническое заболевание почек (ХЗП), ранее лечили при помощи известного лечения для почек, такого как диализ, но он продолжает демонстрировать по меньшей мере одну из вышеописанных характеристик. В таких случаях, настоящее изобретение относится к способам и композициям для предотвраще-

ния или уменьшения возникновения и/или тяжести по меньшей мере одной из вышеуказанных характеристик, связанных с почками, и может также предотвращать или уменьшать необходимость дополнительного лечения почек, за счет введения индивидууму ингибитора GDF15.

В дополнение к каждому из вышеуказанных, индивидуум может также демонстрировать повышенные уровни активности GDF15 по отношению к исходному уровню активности, присутствующему у индивидуумов без почечного нарушения или дисфункции.

Повышенные уровни активности GDF15 можно определять, измеряя уровень GDF15 в образце от индивидуума. Количество, которое рассматривается как "повышенный уровень" GDF15, может варьировать в соответствии с конкретной интересующей тканью или жидкостью организма, а также конкретного использованного анализа. Как правило, "повышенный уровень" GDF15 можно определять относительно контрольного распределения индивидуумов, например, индивидуумов без почечного заболевания или дисфункции, например, ХЗП, и можно определять по заранее установленному порогу, например, 75-му перцентилю (т.е. верхнему квартилю или 25%); 90-му перцентилю (т.е. выше 10%); или 95-му перцентилю (т.е. выше 5%). "Повышенный уровень" GDF15 можно также определять по заранее установленному уровню GDF15 выше среднего, например, одно стандартное отклонение выше среднего, или два стандартных отклонения выше среднего уровня GDF15 у группы контрольных индивидуумов без почечного заболевания или дисфункции, например, ХЗП. См., например, Brown et al., 2002, *The Lancet* 359:2159-2163; Kempf et al., 2011, *Nature Medicine*, 17:581-588.

Предпочтительный биологический образец представляет собой биологическую жидкость организма, например, образец плазмы крови, однако образец амниотической жидкости, плацентарный экстракт, цельная кровь, сыворотка, лейкоцитарный слой, моча, цереброспинальная жидкость, семенная жидкость, синовиальная жидкость, или биопсия ткани также могут быть подходящими. Концентрация >600 пг/мл, необязательно >850 пг/мл, необязательно >1000 пг/мл, необязательно >1200 пг/мл, необязательно >1500 пг/мл, необязательно >1700 пг/мл, необязательно >1900 пг/мл, необязательно >2000 пг/мл, необязательно >2500 пг/мл, и необязательно >3000 пг/мл в биологической жидкости, например, в плазме, может представлять повышенный уровень GDF15. См., патент США № 7919084 и Kempf et al., 2007, *J. Am. Coll. Cardiol.* 50:1054-1060.

Количество GDF15, присутствующее в биологическом образце, можно легко определить, например, путем иммунологических анализов (например, с биологической жидкостью) или иммуногистохимии (например, с секционными образцами тканевой биопсии) с использованием антитела к GDF15. См. Tsai et al., 2013, *PLOS One*, 8:e55174.

II. Заболевания, сопутствующие хроническому заболеванию почек.

Хроническое заболевание почек часто осложняется наличием сопутствующих заболеваний, которые могут варьировать по степени от незначительных до серьезных. Преимуществом настоящего изобретения является то, что ингибирование GDF15 может дополнительно помочь в устранении одной или нескольких распространенных сопутствующих патологий при ХЗП. Среди часто сопутствующих патологий для ХЗП находятся кахексия, хроническая или застойная сердечная недостаточность, анемия, диабет и гипертензия. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам повышения функции почек у нуждающегося в этом индивидуума, способу, включающему введение эффективного количества композиции, содержащей ингибитор GDF15, для повышения функции почек у индивидуума, который, например, страдает от почечной дисфункции или ХЗП и может демонстрировать сопутствующие кахексию, хроническую или застойную сердечную недостаточность, анемию, диабет или гипертензию.

III. Модуляторы GDF15.

Как применяют в настоящем документе "модулятор GDF15" следует понимать как агент, который уменьшает или ингибирует активность GDF15, что может быть вызвано снижением экспрессии, количества или биологической активности или функции GDF15. Модуляторы GDF15 или модулирующие агенты, подходящие для практического осуществления изобретения, могут включать анти-GDF15 антитело, антитело к рецептору GDF15, растворимые миметики или аналоги GDF15, которые препятствуют связыванию GDF15 с его распознаваемым партнером по связыванию, растворимый миметик или аналог рецептора GDF15, который препятствует связыванию GDF15 с его распознаваемым партнером по связыванию. Дополнительные примеры агентов, модулирующих GDF15, включают низкомолекулярные ингибиторы GDF15 или рецептора GDF15, интерферирующие нуклеиновые кислоты (например, интерферирующая РНК) или антисмысловые нуклеиновые кислоты (например, антисмысловая ДНК или РНК), которые препятствуют экспрессии эндогенного GDF15 или соответствующего рецептора.

В предпочтительном варианте осуществления агент, модулирующий GDF15, может содержать антитело к GDF15, которое может быть гуманизированным или человеческим. Как применяют в настоящем документе, если не указано иное, термин "антитело" следует понимать как интактное антитело (например, интактное моноклональное антитело) или антигенсвязывающий фрагмент антитела, включая интактное антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела (например, антитело фагового дисплея, включая полноразмерное антитело человека, полусинтетическое антитело или полностью синтетическое антитело), который был оптимизирован, сконструирован или химически конъюгирован. Примеры антител, которые были оптимизированы, представляют собой аффинно-зрелые антитела. Примеры антител,

которые были сконструированы, представляют собой Fc-оптимизированные антитела и полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела). Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, одноцепочечные антитела (например, scFv), миниантитела и диатела. Антитело, конъюгированное с токсинной частью, представляет собой пример химически конъюгированного антитела.

В определенных вариантах осуществления антитело содержит: (a) переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающую структуру CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3}, и (b) переменную область легкой цепи иммуноглобулина, где переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи вместе определяют один участок связывания для связывания GDF15 или рецептора GDF15. Последовательности CDR_{H1}, CDR_{H2}, и CDR_{H3} расположены между последовательностями иммуноглобулинового каркаса (FR). В конкретных других вариантах осуществления антитело содержит (a) переменную область легкой цепи иммуноглобулина, включающую структуру CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}, и (b) переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, где переменная область легкой цепи IgG и переменная область тяжелой цепи IgG вместе определяют один участок связывания для связывания GDF15 или рецептора GDF15. Последовательности CDR_{L1}, CDR_{L2}, и CDR_{L3} расположены между последовательностями FR иммуноглобулина. В конкретных других вариантах осуществления антитело содержит: (a) переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающую структуру CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3}, и (b) переменную область легкой цепи иммуноглобулина, включающую структуру CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}, где переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи вместе определяют один участок связывания для связывания GDF15 или рецептора GDF15. Примеры антител к GDF15 описаны, например, в патентной публикации США № US 2014-0193427-A1, описание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки для всех целей.

Примеры антител к GDF15, подходящие для способов и композиций по изобретению, могут, например, включать переменную область тяжелой цепи, содержащую любой один из девяти наборов последовательностей областей CDR_{H1}, CDR_{H2}, и CDR_{H3}, представленных ниже в табл. 1.

Таблица 1

	CDR _{H1}	CDR _{H2}	CDR _{H3}
1	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 4)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
2	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 4)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
3	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNHLIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 6)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
4	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNGLIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
5	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNGLIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 8)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
6	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNHLIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 9)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 13)
7	TYGMGVS (SEQ ID NO: 2)	HIYWDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO: 10)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 14)
8	TYGMGVS (SEQ ID NO: 2)	HIYWDDDKRYNPSLKT (SEQ ID NO: 11)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 14)
9	TYGMGVG (SEQ ID NO: 3)	DIW-WDDDKYYNPSLKS (SEQ ID NO: 12)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 15)

Примеры антител к GDF15, подходящих для способов и композиций по изобретению, могут включать, например, переменную область легкой цепи, содержащую любой один из четырех наборов последовательностей области CDR_{L1}, CDR_{L2}, и CDR_{L3}, представленных ниже в табл. 2.

Таблица 2

	CDRL ₁	CDRL ₂	CDRL ₃
1	RTSENLHNYLA (SEQ ID NO:16)	DAKTLAD (SEQ ID NO:18)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO:21)
2	RTSENLHNYLA (SEQ ID NO:16)	DAKTLAD (SEQ ID NO:18)	QHFWSDPYT (SEQ ID NO:22)
3	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO:17)	SASYRYS (SEQ ID NO:19)	QQYNNYPLT (SEQ ID NO:23)
4	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO:17)	SPSYRYS (SEQ ID NO:20)	QQYNSYPHT (SEQ ID NO:24)

Примеры антител к GDF15, полезных для практического осуществления изобретения, описаны в патентной публикации США № US 2014-0193427-A1, в том числе 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11, 17B11, а также их человеческие или гуманизированные формы. В определенных вариантах осуществления антитела, описываемые в настоящем документе (например, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11, или 17B11, или их гуманизированные формы) применяют для лечения ХЗП или другого заболевания или нарушения, связанного с почками, у индивидуума, который демонстрирует симптомы ХЗП или которому поставлен диагноз ХЗП или у которого есть риск развития ХЗП. В некоторых вариантах осуществления антитела улучшают симптом или характеристику ХЗП или другого заболевания или нарушения, связанного с почками по меньшей мере на 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 35%.

В предпочтительном варианте осуществления антитело к GDF15, полезное для практического осуществления изобретения, обозначено как 01G06 в патентной публикации США № US 2014-0193427-A1. Гуманизированные формы антитела 01G06 перечислены ниже вместе с аминокислотными последовательностями соответствующих им переменных областей тяжелой и легкой цепей. Примеры гуманизированных антител к GDF15 включают: Hu01G06-1, Hu01G06-46, Hu01G06-52, Hu01G06-100, Hu01G06-101, Hu01G06-102, Hu01G06-103, Hu01G06-104, Hu01G06-105, Hu01G06-106, Hu01G06-107, Hu01G06-108, Hu01G06-109, Hu01G06-110, Hu01G06-111, Hu01G06-112, Hu01G06-113, Hu01G06-114, Hu01G06-122, Hu01G06-127, Hu01G06-135, Hu01G06-138, Hu01G06-146, Hu06C11-1, Hu06C11-27, Hu06C11-30, Hu14F11-1, Hu14F11-23, Hu14F11-24, Hu14F11-39 и Hu14F11-47. Аминокислотные последовательности для тяжелой цепи и легкой цепи каждого из вышеуказанных антител представлены ниже в табл. 3.

Таблица 3

Название антитела	Легкая цепь	Тяжелая цепь
01G06 (мышинное)	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:37
Hu01G06-1	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:38
Hu01G06-46	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:39
Hu01G06-52	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:40
Hu01G06-100	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:41
Hu01G06-101	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:42
Hu01G06-102	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:43
Hu01G06-103	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:44
Hu01G06-104	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:45
Hu01G06-105	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:41
Hu01G06-106	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:42
Hu01G06-107	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:43

Hu01G06-108	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:44
Hu01G06-109	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:45
Hu01G06-110	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:41
Hu01G06-111	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:42
Hu01G06-112	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:43
Hu01G06-113	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:44
Hu01G06-114	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:45
Hu01G06-122	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:46
Hu01G06-127	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:47
Hu01G06-135	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:48
Hu01G06-138	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:49
Hu01G06-146	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:49
06C11 (мышинное)	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:50
Hu06C11-1	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:38
Hu06C11-27	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:51
Hu06C11-30	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:52
14F11 (мышинное)	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53
Hu14F11-1	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:54
Hu14F11-23	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:55
Hu14F11-24	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:54
Hu14F11-39	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:56
Hu14F11-47	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:57

Следует понимать, что антитела, описываемые в настоящем документе, можно конструировать, тестировать и формулировать с применением известных в данной области способов.

SEQ ID NO:25

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd
aktladgvps

61 rfsqsgsgtgq yslkinslqp edfgsyycqh fwsspytfgg gtkleikrad
aaptvsifpp

121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtqdqskd
stysmsstlt

181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec

SEQ ID NO:26

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd
aktladgvps

61 rfsqsgsgtgq yslkinslqp edfgsyycqh fwsspytfgg gtkleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqkv dnalqsgnsq esvteqdskd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:27

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspkllvyd
aktladgvps

61 rfsqsgsgtd ylttisslqp edfatyyqcq fwsspytfqg gtkleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqkv dnalqsgnsq esvteqdskd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:29

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkapklliid
aktladgvps

61 rfsqsgsgtd ylttisslqp edfatyyqcq fwsspytfqg gtkleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqkv dnalqsgnsq esvteqdskd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:28

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklliid
aktladgvps

61 rfsqsgsgtd ylttisslqp edfatyyqcq fwsspytfqg gtkleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqkv dnalqsgnsq esvteqdskd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:32

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvawfqqkp gqspkaliys
asyrysgvpd

61 rftgsgsgtd filtisnvqs edlaeyfcqg ynypltfga gtklelkrv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqkv dnalqsgnsq esvteqdskd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:33

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnvq tnvawfqgkp gkapksliys
asyrysgvps

61 rfsqsgsgtd fttlisslqp edfatyyccqg ynnyphtfgg gtleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqwk dnalqsgnsq esvteqdsd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:35

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvawfqgkp gqspkaliys
psrysgvps

61 rftqsgsgtd fttlisslqp edlaeyfcqg ynsyphtfgg gtleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqwk dnalqsgnsq esvteqdsd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:36

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnvq tnvawfqgkp gkspkaliys
psrysgvps

61 rfsqsgsgtd fttlisslqp edfatyfcqg ynsyphtfgg gtleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqwk dnalqsgnsq esvteqdsd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:37

1 evllqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewigq
inpnnggiff

61 ngkfkqkatl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycarea ittvgamdyw
ggtsvtvss

121 akttpsvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt wnsqslsgv
htfpavlqsd

181 lytlsssvtv psstwpsetv tcnvahpass tkvdkkivpr dgcckpcict
vpevssvfif

241 pppkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve vhtaqtqpre
eqfnstfrsv

301 selpimhqdw lngkefkcrv nsaafpapie ktisktkgrp kapqvytipp
pkeqmakdkv

361 sltcmiddff peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdggs yfvysklnvq
ksnweagntf

421 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

SEQ ID NO:30

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklliya
aktladgvps

61 rfsqsgsgtd yltisslqp edfatyyqch fwsdpytfgq gtleikrtv
aapsvfifpp

121 sdeqlksgta svvcllnfy preakvqkv dnalqsgnsq esvteqsdskd
styslsstlt

181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

SEQ ID NO:38

1 evllqqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewigq
inpnnggiff

61 nqkfkgratl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycaea ittvgamdyw
gggtsvtvss

121 astkqpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlgss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakqqprepq
vylppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispkg

SEQ ID NO:39

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewigq
inpnnggiff

61 nqkfkgratl tvdtstntay melrslrsdd tavyycaea ittvgamdyw
gggltvtvss

121 astkqpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlgss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:40

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewigq
inpnnngiff

61 nqkfkgratl tvdkstntay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:41

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewmqg
inpnnngiff

61 nqkfkgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

042620

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispkg

SEQ ID NO:43

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmqg
inpnnngiff

61 nqkfqgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsгv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispkg

SEQ ID NO:42

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewmqg
inpnnngiff

61 nqkfqgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsгv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispkg

SEQ ID NO:44

042620

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg
inpnnggiff

61 nqkfkgrvtl tadkststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:45

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg
inpnnggiff

61 nqkfqgrvtl tadkststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:46

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmqg
inpynhliff

61 nqkfqgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlgss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmsrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakggprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:47

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pggslwmgq
inpnngliff

61 nqkfgrvlt tdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlgss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmsrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakggprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:48

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pggglewmgq
inpnngliff

61 nqkfgrvlt tadkststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlgss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:49

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg
inpynhliff

61 nqkfkgrvtl tadtststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw
gggtlvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

SEQ ID NO:38

1 evllqqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewigq
inpnnngiff

61 nqkfkgkatl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycarea ittvgamdyw
gggtsvtvss

121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv
htfpavlqss

181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp
pcpapellgg

241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna
ktpreeqyn

301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq
vytlppsree

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly
skltvdksrw

421 qqgnvfscsv mhealhnht qkslsispk

SEQ ID NO:51

1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsln tygmgvswir qppgkalewl
ahiywdddkr

61 ynpslktrlt iskdtsknqv vltitnvdpv dtavyycagr gyddywgywg
qgtlvtissa

121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh
tfpavlqssg

181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp
cpapellggp

241 svflfpkpk dtlmisrtpe vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak
tkpreeqyns

301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkak papiektisk akqqprepqv
ytlppsreem

361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys
kltvdksrwq

421 qgnvfscsvm healhnhtq kslsispk

SEQ ID NO:52

1 qvtlkesgpt lvkptqtltl tctfsgfsln tygmgvswir qppgkglewl
ahiywdddkr

61 ynpslksrlt itkdtsknqv vltitnmdpv dtatyycagr gyddywgywg
qgtlvtvssa

121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh
tfpavlqssg

181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp
cpapellggp

241 svflfpkpk dtlmisrtpe vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak
tkpreeqyns

301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkak papiektisk akqqprepqv
ytlppsreem

361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys
kltvdksrwq

421 qgnvfscsvm healhnhtq kslsispk

SEQ ID NO:54

1 qvtlkesgpg ilqpsqtls1 tcsfsgfsls tygmvgwir qpsgkglewl
adiwwdddky

61 ynpslksr1t iskdtsnev flkiaivdta dtatyycarr ghysamdywg
qgtsvtvssa

121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh
tfpavlqssg

181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp
cpapellggp

241 svflfppkpk dtlmsrtpe vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak
tkpreeqyns

301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnk1l papiektisk akqqprepqv
ytlppsreem

361 tknqvsltcl vkgfypsdi1a vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys
kltvdksrwq

421 qgnvfscsv1m healhnyhtq kslslspgk

SEQ ID NO:55

1 qvtlkesgpg ilqpsqtls1 tcsfsgfsln tygmvgwir qpsgkglewl
ahiywdddkr

61 ynpslksr1t iskDasnrv flkitsvdta dtatyycarr gyddywywg
qgtlv1tisa1a

121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh
tfpavlqssg

181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp
cpapellggp

241 svflfppkpk dtlmsrtpe vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak
tkpreeqyns

301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnk1l papiektisk akqqprepqv
ytlppsreem

361 tknqvsltcl vkgfypsdi1a vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys
kltvdksrwq

421 qgnvfscsv1m healhnyhtq kslslspgk

SEQ ID NO:56

1 qitlkesgpt lvkptqtl1l tctfsgfsls tygmvgwir qppgkalewl
adiwwdddky

61 ynpslksr1t itkdtknqv vltmtndpv dtatyycarr ghysamdywg
qgtlv1tvssa

121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh
tfpavlqssg

181 lyslssvvtv pssslgtqty icvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp
cpapellggp

241 svflfppkpk dtlmisrtpv vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak
tkpreeqyns

301 tyrvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkak papiektisk akqqprepqv
ytlppsreem

361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys
kltvdksrwq nvfscsvm healhnyhtq ksllslspgk

SEQ ID NO:57

1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsls tygmvgwir qppgkalewl
adiwdddky

61 ynpslksrll iskdtsknqv vltmtndpv dtavyycarr ghysamdywg
qgtlvtvssa

121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh
tfpavlqssg

181 lyslssvvtv pssslgtqty icvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp
cpapellggp

241 svflfppkpk dtlmisrtpv vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak
tkpreeqyns

301 tyrvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkak papiektisk akqqprepqv
ytlppsreem

361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys
kltvdksrwq

421 qgnvfscsvm healhnyhtq ksllslspgk

SEQ ID NO:50

1 qvtlkesgpg ilqpsqtllsl tcsfsgfsln tygmvgwir qpsgkglewl
ahiywdddkr

61 ynpslksrll iskdasnrv flkitsvdta dtatyycarr gyddywywg
qgtlvtisaa

121 kttppsvypl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvsw nsgslssgvh
tfpavlqsdll

181 ytlsssvtvp sstwpsetvt cnvahpasst kvdkkivprd cgckpcictv
pevssvfifp

```

241 pkpkdvltit ltpkvtcvvv diskddpevq fswfvdddev htaqtqpre
qfnstfrsvs
301 elpimhqdlw ngkefkcrvn saafpapie kisktkgrpk apqvytippp
keqmakdkvs
361 ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpimtdgsy fvysklnvqk
snweagntft
421 csvlheglhn hhtekslshs pgk
SEQ ID NO:31
1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnwawfqqkp gqspkaliys
asyrysgvdp
61 rftgsgsgtd filtisnvqs edlaeyfcq ynnyphtfga gtlekkrad
aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqskd
stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn r nec
SEQ ID NO:53
1 qvtlkesgpg ilqpsqtlls tcsfsgfsls tygmvgwir qpsgkglewl
adiwdddky
61 ynpslksrllt iskdtsnev flkiaivdta dtatyycarr ghysamywg
qgtsvtvssa
121 kttpsvyppl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvtw nsgslssgvh
tfpavlqsdll
181 ytlsssvtvp sstwpsetvt cnvahpasst kvdkkivprd cgckpcictv
pevssvfifp
241 pkpkdvltit ltpkvtcvvv diskddpevq fswfvdddev htaqtqpre
qfnstfrsvs
301 elpimhqdlw ngkefkcrvn saafpapie kisktkgrpk apqvytippp
keqmakdkvs
361 ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpimtdgsy fvysklnvqk
snweagntft
421 csvlheglhn hhtekslshs pgk
SEQ ID NO:34
1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnwawfqqkp gqspkaliys
psyrysgvdp
61 rftgsgsgtd flltisnvqs edlaeyfcq ynsyphtfgg gtlekkrad
aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqskd
stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn r nec

```

Антитело может быть нейтрализующим антителом, которое уменьшает активность GDF15. Например, антитело может уменьшать активность GDF15 в анализе *in vivo* (см., например, Johnen et al., 2007, *Nature Medicine* 13:1333-1340) по меньшей мере на 10%, предпочтительно на 20, 30 или 40%, и более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 50, 60, 80 или 90% по сравнению с активностью GDF15, измеренной в том же анализе в тех же условиях в отсутствие антитела. Антитело может селективно и/или значительно уменьшать или ингибировать связывание GDF15 с его эндогенным рецептором. Как применяют в настоящем документе, термин "значительно уменьшает или ингибирует связывание" GDF15 с его рецептором следует понимать так, что антитело ингибирует связывание GDF15 с активностью или процентом ингибирования, который оценивается по меньшей мере в 10%, предпочтительно в 20, 30 или 40%, и более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 50, 60, 80 или 90% от GDF15 [уровень в сыворотке/активность] в отсутствие указанного антитела. Связывание можно измерять с использованием прямого твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или сэндвич-анализа, как описано, например, у Tsai et al., 2013, *PLOS One*, 8:e55174. Как применяют в настоящем документе, термин "селективно" в отношении антитела, которое связывается с GDF15 или рецептором GDF15, следует понимать так, что антитело связывается с GDF15 или рецептором GDF15 с аффинностью связывания,

которая по меньшей мере в два, три, четыре, пять или десять раз больше, чем аффинность для функционально неродственного белка или другого члена суперсемейства TGF- β или рецептора для члена суперсемейства TGF- β .

Способы снижения или устранения антигенности антител и фрагментов антител известны в данной области. Когда антитела вводят человеку, антитела предпочтительно являются "гуманизированными" для снижения или устранения антигенности у людей. Предпочтительно, каждое гуманизированное антитело имеет такую же или, по существу, такую же аффинность к антигену как негуманизированное мышинное антитело, из которого оно было получено.

В одном подходе для гуманизации, создают химерные белки, в которых константные области иммуноглобулинов мыши замещены константными областями иммуноглобулинов человека. См., например, Morrison et al., 1984, Proc. Nat. Acad. Sci. 81:6851-6855, Neuberger et al., 1984, Nature 312:604-608; патенты США № 6893625 (Robinson); 5500362 (Robinson); и 4816567 (Cabilly).

В подходе, известном как пересадка CDR, CDR переменных областей легкой и тяжелой цепи пересаживают в каркасные области от других видов. Например, мышинные CDR можно пересадить в человеческие FR. В некоторых вариантах осуществления CDR переменных областей легкой и тяжелой цепи антитела к GDF15 пересаживают в человеческие FR или консенсусные человеческие FR. Для получения консенсусных человеческих FR, FR из нескольких аминокислотных последовательностей тяжелой цепи или легкой цепи человека выравнивают для выявления консенсусной аминокислотной последовательности. Пересадка CDR описана в патентах США № 7022500 (Queen); 6982321 (Winter); 6180370 (Queen); 6054297 (Carter); 5693762 (Queen); 5859205 (Adair); 5693761 (Queen); 5565332 (Hoogenboom); 5585089 (Queen); 5530101 (Queen); Jones et al., 1986, Nature 321: 522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-327; Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534-1536; и Winter, 1998, FEBS Lett 430:92-94.

В подходе, который называется "SUPERHUMANIZATION™" последовательности CDR человека выбирают из генов зародышевой линии человека на основании структурного сходства человеческих CDR с таковыми в мышинном антителе, которое предполагается гуманизировать. См., например, патент США № 6881557 (Foote); и Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125.

Другие способы для снижения иммуногенности включают "реконструирование", "гиперхимеризацию" и "маскировка поверхностных остатков/изменение поверхности". См., например, Vaswami et al., 1998, Annals of Allergy, Asthma, & Immunol. 81:105; Roguska et al., 1996, Prot. Engineer 9:895-904; и патент США № 6072035 (Hardman). В подходе маскировка поверхностных остатков/изменения поверхности, аминокислотные остатки, доступные на поверхности мышинного антитела замещают аминокислотными остатками, которые наиболее часто встречаются в тех же положениях в антителе человека. Этот тип изменения поверхности антитела описан, например, в патенте США № 5639641 (Pedersen).

Другой подход для преобразования мышинного антитела в форму, подходящую для медицинского использования у людей известен как технология ACTIVMAV™ (Vaccinex, Inc., Rochester, NY) и включает вектор на основе вируса коровьей оспы для экспрессии антител в клетках млекопитающих. Утверждают, что производятся высокие уровни комбинаторного разнообразия тяжелых и легких цепей IgG. См., например, патенты США № 6706477 (Zauderer); 6800442 (Zauderer); и 6872518 (Zauderer).

Другой подход для преобразования мышинного антитела в форму, подходящую для медицинского использования у людей представляет собой технологию, которая практикуется на коммерческой основе у KaloBios Pharmaceuticals, Inc. (Palo Alto, CA). Эта технология включает использование частной библиотеки "акцепторов" человека для получения библиотеки, "сфокусированной на эпитопах", для отбора антител.

Другой подход для модификации мышинного антитела в форму, подходящую для медицинского использования у людей представляет собой технологию HUMAN ENGINEERING™, которая практикуется на коммерческой основе у XOMA (US) LLC. См., например, публикацию PCT № WO 93/11794 и патенты США № 5766886 (Studnicka); 5770196 (Studnicka); 5821123 (Studnicka); и 5869619 (Studnicka).

Любой подходящий подход, в том числе любой из вышеописанных подходов, можно использовать для снижения или устранения иммуногенности антитела для людей.

Кроме того, возможно создать полноразмерные антитела человека у мышей. Полноразмерные МАТ человека, которые не содержат никаких не принадлежащих человеку последовательностей, можно получать от трансгенных мышей с человеческим иммуноглобулином при помощи способов, описанных, например, у Lonberg et al., Nature 368:856-859, 1994; Fishwild et al., Nature Biotechnology 14:845-851, 1996; и Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156, 1997. Полноразмерные МАТ человека также можно получать и оптимизировать из библиотек фагового дисплея при помощи способов, описанных, например, у Клэппик et al., J. Mol. Biol. 296:57-86, 2000; и Krebs et al., J. Immunol. Meth. 254:67-84 2001).

Предполагают, что варианты и производные GDF15, которые действуют как ловушки, могут быть полезны в практическом осуществлении изобретения. Например, путем делеционного анализа было бы возможно выявить более мелкие биологически активные фрагменты GDF15, которые конкурируют с эндогенным GDF15 за его распознаваемый рецептор. Аналогично, возможно создать растворимые биологически активные фрагменты рецептора GDF15, которые конкурируют с эндогенным рецептором GDF15

за доступный GDF. Например, "биологически активные фрагменты" в качестве неограничивающих примеров включают, фрагменты природного GDF15 (или гомолога) или рецептора GDF15 (или гомолога), которые конкурируют с эндогенным GDF15 или эндогенным рецептором GDF15, соответственно, за связывание с распознаваемым партнером по связыванию (например, рецептором GDF15 или GDF15, соответственно).

Предполагается, что антисмысловые нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и малые интерферирующие нуклеиновые кислоты (например, миРНК) можно конструировать и использовать с применением известных в данной области способов. Примеры ингибиторов GDF15 на основе миРНК включают миРНК от Santa Cruz Biotech (каталожный № sc-39799, нацелены на мышинный GDF15; и каталожный № sc-39798, нацелены на человеческий GDF15), миРНК от Life Technologies (каталожные № AM16708, 4392420, и 1299001, нацелены на человеческий GDF15; и каталожные № 1320001 и 4390771, нацелены на мышинный GDF15; и каталожные № 1330001 и 4390771, нацелены на крысиный GDF15), миРНК от Fisher Scientific (каталожный № NC0683807, нацелены на человеческий GDF15), миРНК от Origene (каталожный № SR306321, нацелены на человеческий GDF15), миРНК от amsbio (каталожный № SR509800, нацелены на крысиный GDF15), миРНК от Dharmacon (включая каталожный № D-019875-02, нацелены на человеческий GDF15), миРНК от Sigma-Aldrich (каталожный № EHU052901, нацелены на человеческий GDF15), и миРНК, описанные в Kim et al., 2005, *Molecular Tumor Therapeutics*, 4:487-493, Chang et al., 2007, *Mol. Tumor Therapeutics*, 6:2271-2279, и Boyle et al., 2009, *J. Invest. Dermatol.*, 129:383-391.

IV. Состав и доставка модуляторов GDF15.

Фармацевтические композиции, содержащие модуляторы GDF15, такие как модуляторы, описываемые в настоящем документе, можно формулировать в лекарственные формы или единицы дозирования с использованием стандартных способов рецептуры. Однако фармацевтическую композицию следует формулировать, чтобы она была совместима с предполагаемым путем введения.

Композиции, описываемые в настоящем документе, можно вводить индивидууму любым путем, включая в качестве неограничивающих примеров, внутривенный (например, посредством инфузионных насосов), интраперитонеальный, внутриглазной, внутриартериальный, внутрилегочный, пероральный, ингаляционный, интравезикулярный, внутримышечный, внутритрахеальный, подкожный, интраокулярный, интратекальный, трансдермальный, трансплевральный, внутриартериальный, местный, ингаляционный (например, в виде аэрозольных спреев), слизистый (такой как, посредством слизистой носа), подкожный, трансдермальный, желудочно-кишечный, внутрисуставный, интрацестернальный, внутрижелудочковый, ректальный (т.е. через суппозиторий), вагинальный (т.е. через пессарий), внутричерепной, внутриуретральный, внутривенный и внутрь опухоли. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят системно (например, путем внутривенной инъекции). В некоторых вариантах осуществления композиции вводят местно (например, путем внутриартериальной или внутриглазной инъекции).

Предпочтительным путем введения для модуляторов GDF15, таких как антитело, является внутривенное вливание.

Подходящие составы можно получать способами, хорошо известными в фармацевтике. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990). Компоненты состава, подходящие для парентерального введения включают стерильный разбавитель, такой как бактериостатическая вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как ЭДТА; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты; и агенты для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Носитель должен быть стабильным в условиях производства и хранения, и должен быть защищен от микроорганизмов. В некоторых вариантах осуществления модулятор GDF15 (например, антитело) является лиофилизированным, а затем его восстанавливают в забуференном физиологическом растворе к моменту введения.

Для терапевтического применения, модулятор GDF15 (например, антитело) предпочтительно комбинируют с фармацевтически приемлемым носителем. Как применяют в настоящем документе, "фармацевтически приемлемый носитель" означает буферы, носители, и эксципиенты, подходящие для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, или другой проблемы или осложнения, в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск. Носитель/носители должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами составов и не вредны для реципиента. Фармацевтически приемлемые носители включают буферы, растворители, диспергирующие среды, покрытия, агенты для придания изотоничности, и агенты, замедляющие всасывание, и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области.

Фармацевтические композиции предпочтительно являются стерильными. Стерилизацию можно производить, например, путем фильтрации через стерильные мембраны для фильтрации. Если композиция является лиофилизированной, стерилизацию фильтрованием можно проводить до или после лиофилизации и восстановления.

Как правило, терапевтически эффективное количество активного компонента находится в диапазоне от 0,1 до 100 мкг/кг, например, от 1 до 100 мкг/кг, от 1 до 10 мкг/кг. Вводимое количество будет зависеть от таких переменных, как тип и степень заболевания или симптома, подлежащего лечению, общего состояния здоровья пациента, активности модулятора GDF15 (например, антитела) *in vivo*, фармацевтического состава и пути введения. Начальная дозировка может быть увеличена за пределы верхнего уровня для того чтобы быстро достичь желаемого уровня в крови или ткани. Альтернативно, начальная дозировка может быть меньше оптимальной, и суточное дозирование может быть постепенно повышено в течение курса лечения. Дозировка для человека может быть оптимизирована, например, в общепринятом исследовании для повышения дозы фазы I, разработанного для введения от 0,5 до 20 мкг/кг. Частота дозирования может варьировать в зависимости от таких факторов, как путь введения, величина дозы, время полувыведения из сыворотки модулятора GDF15 (например, антитела), и заболевания, подлежащего лечению. Примерами частоты дозирования являются раз в сутки, раз в неделю и каждые две недели.

Оптимальное эффективное количество композиций можно определять эмпирическим путем, и оно будет зависеть от типа и тяжести заболевания, пути введения, прогрессирования заболевания и здоровья, массы и площади поверхности тела индивидуума. Такие определения находятся в компетенции специалиста в данной области. Примеры дозировок модулятора GDF15, молекулы которого можно использовать для способов, описываемых в настоящем документе в качестве неограничивающих примеров включают, эффективное количество в пределе любого диапазона доз приблизительно от 0,01 мкг/кг до приблизительно 300 мкг/кг, или в пределах приблизительно от 0,1 мкг/кг до приблизительно 40 мкг/кг, или приблизительно от 1 мкг/кг до приблизительно 20 мкг/кг, или в пределах приблизительно от 1 мкг/кг до приблизительно 10 мкг/кг. Например, при введении подкожно, композицию можно вводить в низких микрограммовых диапазонах, в том числе, например, приблизительно от 0,1 мкг/кг или меньше, приблизительно от 0,05 или меньше, или 0,01 мкг/кг или меньше.

В определенных вариантах осуществления количество модуляторов GDF15, вводимых индивидууму составляет приблизительно от 10 мкг до приблизительно 500 мг на дозу, включая, например, любое из приблизительно от 10 до приблизительно 50 мкг, приблизительно от 50 до приблизительно 100 мкг, приблизительно от 100 до приблизительно 200 мкг, приблизительно от 200 до приблизительно 300 мкг, приблизительно от 300 до приблизительно 500 мкг, приблизительно от 500 мкг до приблизительно 1 мг, приблизительно от 1 до приблизительно 10 мг, приблизительно от 10 до приблизительно 50 мг, приблизительно от 50 до приблизительно 100 мг, приблизительно от 100 до приблизительно 200 мг, приблизительно от 200 до приблизительно 300 мг, приблизительно от 300 до приблизительно 400 мг, или приблизительно от 400 до приблизительно 500 мг на дозу. В определенных вариантах осуществления модулятор GDF15 вводят в дозе приблизительно от 0,025 до приблизительно 4 мг, приблизительно от 0,035 до приблизительно 2 мг, приблизительно от 0,05 до приблизительно 2 мг, приблизительно от 0,1 до приблизительно 2 мг, приблизительно от 0,2 до приблизительно 1 мг, или приблизительно от 0,2 до приблизительно 0,8 мг модулятора GDF15 можно вводить. В одном из вариантов осуществления 0,5 мг модулятора GDF15 вводят местно. В конкретных других вариантах осуществления приблизительно от 0,05 до приблизительно 2 мг, приблизительно от 0,2 до приблизительно 2 мг, приблизительно от 0,05 до приблизительно 1,5 мг, приблизительно от 0,15 до приблизительно 1,5 мг, приблизительно от 0,4 до приблизительно 1 мг, или приблизительно от 0,5 до приблизительно 0,8 мг модулятора GDF15 вводят местно.

Композиции модулятора GDF15 можно вводить в единичной суточной дозе, или общую суточную дозу можно вводить в отдельных дозах два, три, или четыре раза в день. Композиции также можно вводить менее часто, чем каждый день, например, шесть раз в неделю, пять раз в неделю, четыре раза в неделю, три раза в неделю, дважды в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели, раз в месяц, раз в два месяца, раз в три месяца или раз в шесть месяцев. Композиции также можно вводить в составе с пролонгированным высвобождением, таком как имплантат, который постепенно высвобождает композицию для применения в течение периода времени, и который позволяет вводить композицию менее часто, например, раз в месяц, раз в 2-6 месяцев, раз в год, или даже в виде однократного введения. Устройства для пролонгированного высвобождения (такие как пеллеты, наночастицы, микрочастицы, наносферы, микросферы, и т.п.) можно вводить путем инъекции или имплантировать хирургическим путем в различные места в организме.

В определенных вариантах осуществления дозу модулятора GDF15 титруют таким образом, что доза является достаточной для снижения или предотвращения неблагоприятных воздействий, но все еще полностью или частично ингибирует активность GDF15.

В некоторых аспектах, активность GDF15 можно модулировать в клетке-мишени с использованием антисмысловых нуклеиновых кислот или малых интерферирующих нуклеиновых кислот. Модуляция может быть достигнута при помощи экспрессирующих конструкций, известных в данной области, например, конструкции "голой" ДНК, конструкции на основе ДНК-векторов, и/или вирусного вектора и/или конструкций на основе вирусов для экспрессии нуклеиновых кислот, кодирующих анти-GDF15 миРНК или антисмысловую молекулу.

Примеры конструкций ДНК и терапевтическое применение таких конструкций хорошо известны

специалистам в данной области (см., например, Chiarella et al., 2008, Recent Patents Anti-Infect. Drug Disc, 3:93-101; Gray et al., 2008, Expert Opin. Biol. Ther., 8:911-922; Melman et al., 2008, Hum. Gene Ther., 17:1165-1176). Конструкции "голой" ДНК, как правило, включают одну или несколько терапевтических нуклеиновых кислот (например, модуляторов GDF15) и промоторную последовательность.

Конструкция "голой" ДНК может быть ДНК-вектором, обычно обозначаемым как pDNA. "Голая" ДНК, как правило, не интегрирует в хромосомную ДНК. В основном, конструкции "голой" ДНК не требуют присутствия липидов, полимеров или вирусных белков, или не используются в сочетании с ними. Такие конструкции также могут включать один или несколько не-терапевтических компонентов, описываемых в настоящем документе.

ДНК-векторы известны в данной области и, как правило, представляют собой кольцевые двухцепочечные молекулы ДНК. ДНК-векторы, как правило, имеют диапазон размеров от трех до пяти тысяч пар оснований (например, включая вставку из терапевтических нуклеиновых кислот). Как и "голая" ДНК, ДНК-векторы можно использовать для доставки и экспрессии одного или нескольких терапевтических белков в клетки-мишени. ДНК-векторы не интегрируют в хромосомную ДНК.

В основном, ДНК-векторы включают по меньшей мере одну промоторную последовательность, которая позволяет реплицироваться в клетке-мишени. Поглощение ДНК-вектора можно облегчить, комбинируя ДНК-вектор, например, с катионным липидом, и формируя ДНК-комплекс. Как правило, вирусные векторы представляют собой двухцепочечные кольцевые молекулы ДНК, которые получены из вируса. Вирусные векторы, как правило, больше по размеру, чем конструкции "голой" ДНК и ДНК-векторов, и обладают большей способностью для внедрения в чужеродные (т.е. не кодирующие вирус) гены. Как и "голую" ДНК и ДНК-векторы, вирусные векторы можно использовать для доставки и экспрессии одной или нескольких терапевтических нуклеиновых кислот в клетки-мишени. В отличие от "голой" ДНК и ДНК-векторов, определенные вирусные векторы стабильно интегрируются в хромосомную ДНК. Как правило, вирусные векторы содержат по меньшей мере одну промоторную последовательность, которая позволяет реплицироваться одному или нескольким векторам, кодирующим нуклеиновые кислоты, например, терапевтическую нуклеиновую кислоту, в клетке-хозяине. Вирусные векторы могут необязательно содержать один или несколько не-терапевтических компонентов, описываемых в настоящем документе. Преимуществом является то, что захват вирусного вектора в клетку-мишень не требует дополнительных компонентов, например, катионных липидов. Наоборот, вирусные векторы трансфецируют или инфицируют клетки непосредственно после контакта с клеткой-мишенью.

Подходы, описываемые в настоящем документе, включают использование ретровирусных векторов, векторов на основе аденовирусов и/или аденоассоциированных вирусных векторов в качестве систем доставки рекомбинантных генов для переноса экзогенных генов *in vivo*, в частности, людям. Протоколы для получения рекомбинантных ретровирусов и для заражения клеток такими вирусами *in vitro* или *in vivo* можно найти в Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. M. et al. (eds.) Greene Publishing Associates, 1989, Sections 9,10-9,14, и других стандартных лабораторных руководствах.

Вирусы, которые используют в качестве трансдуцирующих агентов для ДНК-векторов и вирусных векторов, такие как аденовирусы, ретровирусы и лентивирусы, можно использовать в практическом осуществлении настоящего изобретения. Примеры ретровирусов в качестве неограничивающих примеров включают: вирус лейкоза мышей Молони (M-MuLV), вирус саркомы мышей Молони (MoMSV), вирус саркомы мышей Харви (HaMuSV), вирус опухоли молочной железы мышей (MuMTV), вирус лейкоза гиббонов (GaLV), вирус лейкоза кошек (FLV), спумавирус, вирус лейкоза мышей Френда, вирус стволовых клеток мышей (MSCV) и вирус саркомы Роуса (RSV) и лентивирус. Как применяют в настоящем документе, термин "лентивирус" относится к группе (или роду) сложных ретровирусов. Примеры лентивирусов в качестве неограничивающих примеров включают: ВИЧ (вирус иммунодефицита человека; в том числе ВИЧ типа 1, и ВИЧ типа 2); вирус висна-маэди (VMV); вирус артрита-энцефалита коз (CAEV); вирус инфекционной анемии лошадей (EIAV); вирус иммунодефицита кошачьих (FIV); бычий вирус иммунодефицита (BIV); и вирус иммунодефицита обезьян (SIV).

В определенных вариантах осуществления аденовирус можно использовать в соответствии со способами, описываемыми в настоящем документе. С геномом аденовируса можно манипулировать таким образом, что он кодирует и экспрессирует продукт гена, представляющий интерес, но инактивирован в отношении его способности реплицироваться в нормальном литическом жизненном цикле вируса. Подходящие аденовирусные векторы, полученные из аденовируса штамма Ad типа 5 dl324 или других штаммов аденовируса (например, Ad2, Ad3, Ad7 и т.д.), известны специалистам в данной области. Рекомбинантные аденовирусы могут иметь преимущество в определенных обстоятельствах, в которых они не способны инфицировать неделящиеся клетки и их можно использовать для заражения широкого ряда типов клеток, включая эпителиальные клетки. Кроме того, вирусная частица относительно стабильна и контролируема при очистке и концентрировании, и как указано выше, может быть модифицирована таким образом, чтобы влиять на спектр инфекционности. Дополнительно, введенная аденовирусная ДНК (и чужеродная ДНК, которая содержится в ней) не интегрирует в геном клетки-хозяина, а остается в виде эписомы, следовательно, исчезают потенциальные проблемы, которые могут возникнуть в результате инсерционного мутагенеза *in situ*, когда введенная ДНК начинает интегрировать в геном хозяина (на-

пример, ретровирусная ДНК). Кроме того, несущая способность аденовирусного генома для чужеродной ДНК достаточно велика (вплоть до 8 килобаз) по отношению к другим векторам для доставки генов.

Аденоассоциированный вирус представляет собой природный дефектный вирус, который требует другой вирус, такой как аденовирус или вирус герпеса, в качестве вируса-помощника для эффективной репликации и продуктивного жизненного цикла. Это также один из немногих вирусов, которые могут интегрировать свою ДНК в неделящиеся клетки, и демонстрирует высокую частоту стабильной интеграции.

В различных вариантах осуществления один или несколько вирусных векторов, которые экспрессируют терапевтический трансген или трансгены, кодирующие модулятор GDF15, вводят путем прямой инъекции в клетку, ткань, или орган индивидуума, *in vivo*. В различных других вариантах осуществления, клетки трансдуцируют *in vitro* или *ex vivo* таким вектором, инкапсулированным в вирус, и необязательно наращивают *ex vivo*. Трансдуцированные клетки затем вводят индивидууму. Клетки, подходящие для трансдукции, в качестве неограничивающих примеров включают стволовые клетки, клетки-предшественники, и дифференцированные клетки. В определенных вариантах осуществления трансдуцированные клетки представляют собой эмбриональные стволовые клетки, стволовые клетки костного мозга, стволовые клетки пупочного канатика, плацентарные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, невральные стволовые клетки, стволовые клетки печени, стволовые клетки поджелудочной железы, стволовые клетки сердца, стволовые клетки почки или гематопоэтические стволовые клетки.

В конкретных вариантах осуществления клетки-хозяева, трансдуцированные вирусным вектором по изобретению, который экспрессирует один или несколько полипептидов, вводят индивидууму для лечения и/или профилактики заболевания, нарушения или состояния, связанного с почками. Другие способы, относящиеся к использованию вирусных векторов, которые можно использовать в конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, можно найти, например, в Kay, 1997, *Chest*, 111(6 Supp.):138S-142S; Ferry et al., 1998, *Nim. Gene Ther.*, 9:1975-81; Shiratory et al., 1999, *Liver*, 19:265-74; Oka et al., 2000, *Curr. Opin. Lipidol.*, 11:179-86; Thule et al., 2000, *Gene Ther.*, 7: 1744-52; Yang, 1992, *Crit. Rev. Biotechnol.*, 12:335-56; Alt, 1995, *J. Hepatol.*, 23:746-58; Brody et al., 1994, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 716:90-101; Strayer, 1999, *Expert Opin. Investig. Drug*, 8:2159-2172; Smith-Arica et al., 2001, *Curr. Cardiol. Rep.*, 3:43-49; и Lee et al., 2000, *Nature*, 408:483-8.

Конкретные варианты осуществления изобретения обеспечивают условную экспрессию полинуклеотида, представляющего интерес.

Например, экспрессия контролируется путем воздействия на клетку, ткань, организм, и т.д., лечением или контролируется условием, которое вызывает экспрессию полинуклеотида или которое вызывает повышение или снижение экспрессии полинуклеотида, кодируемого полинуклеотидом, представляющим интерес. Иллюстративные примеры индуцибельных промоторов/систем в качестве неограничивающих примеров включают, стероид-индуцибельные промоторы, такие как промоторы для генов, кодирующих рецепторы глюкокортикоидов или эстрогенов (индуцируемые путем лечения соответствующим гормоном), промотор металлотионина (индуцируемый путем лечения различными тяжелыми металлами), промотор МХ-1 (индуцируемый интерфероном), система "GeneSwitch", которую можно регулировать мифепристоном (Sirin et al., 2003, *gene*, 323:67), генетический переключатель, индуцируемый куматом (WO 2002/088346), тетрацилин-зависимые регуляторные системы, и т.д.

Условную экспрессию также можно получать при использовании сайт-специфической ДНК-рекомбиназы. В конкретных вариантах осуществления изобретения вектор содержит по меньшей мере один (как правило, два) сайт (-а) для рекомбинации, опосредуемой сайт-специфической рекомбиназой. Как применяют в настоящем документе, термины "рекомбиназа" или "сайт-специфическая рекомбиназа" включают вырезающие или интегративные белки, ферменты, кофакторы или ассоциированные белки, которые участвуют в реакциях рекомбинации, включающих один или несколько сайтов рекомбинации (например, два, три, четыре, пять, семь, десять, двенадцать, пятнадцать, двадцать, тридцать, пятьдесят и т.д.), и которые могут быть белками дикого типа (см. Landy, 1993, *Current Opinion in Biotechnology*, 3:699-707), или его мутантами, производными (например, слитые белки, содержащие последовательности белка для рекомбинации или его фрагменты), фрагментами и вариантами. Иллюстративные примеры рекомбиназ, подходящих для использования в конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения в качестве неограничивающих примеров включают: Cre, Int, IHF, Xis, Flp, Fis, Hin, Gin, OC31, Cin, Tn3 resolvase, TndX, XerC, XerD, TnpX, Hjc, Gin, SpCCEI. и ParA.

Векторы могут включать один или несколько сайтов рекомбинации для любой сайт-специфической рекомбиназы из широкого спектра. Следует понимать, что сайт распознавания для сайт-специфической рекомбиназы присутствует в дополнение к любому сайту/сайтам, необходимым для интеграции вектора (например, ретровирусного вектора или лентивирусного вектора).

В определенных вариантах осуществления векторы содержат селективный ген, также называемый селективируемым маркер. Типичные селективные гены кодируют белки, которые (а) придают устойчивость к антибиотикам или другим токсинам, например, ампициллину, неомицину, гигромицину, метотрексату, зеоцину, бластоцидину или тетрациклину, (b) восполняют пищевые дефициты, или (c) поставляют важные питательные вещества, недоступные из составной среды, например, ген, кодирующий D-аланин-

рацемазу для *Bacilli*. Любое количество селекционных систем можно использовать для восстановления линий трансформированных клеток. Эти системы в качестве неограничивающих примеров включают, тимидинкиназу вируса простого герпеса (Wigler et al., 1977, Cell, 11:223-232) и аденинфосфорибозил-трансферазу (Lowy et al., 1990, Cell, 22:817-823) гены, которых можно использовать в tk- или apt-, соответственно.

Все молекулярно-биологические способы, необходимые для создания экспрессирующей конструкции, описываемой в настоящем документе, представляют собой стандартные способы, которые будут ясны специалисту в данной области.

В определенных вариантах осуществления доставка ДНК может происходить парентерально, внутривенно, внутримышечно, или даже интраперитонеально, как описано, например, в патентах США № 5543158; 5641515; и 5399363 (каждый конкретно включен в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме). Можно получать растворы активных соединений в виде свободного основания или фармакологически приемлемых солей в воде, соответственно смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Можно также готовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, и их смесях и в маслах. При обычных условиях использования и хранения, эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

В определенных вариантах осуществления доставка ДНК может происходить с использованием липосом, наночастиц, микрочастиц, микросфер, липидных частиц, везикул, необязательно смешанных с полипептидами для проникновения в клетку, и т.п., для введения композиций по настоящему изобретению в подходящие клетки-хозяева. В частности, композиции по настоящему изобретению можно формулировать для доставки или инкапсулированными в липидные частицы, липосому, везикулу, наносферу, наночастицу или т.п. Состав и применение таких носителей для доставки можно проводить с использованием известных и общепринятых способов.

Примеры составов для доставки ДНК *ex vivo* также могут включать использование различных агентов для трансфекции, известных в данной области, таких как фосфат кальция, электропорация, тепловой шок и различные липосомальные составы (т.е. липид-опосредованная трансфекция). Конкретные варианты осуществления изобретения могут включать другие составы, такие как составы, которые хорошо известны в фармацевтике, и описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

В определенных вариантах осуществления активность GDF15 ингибируют путем контакта биологической жидкости с композицией, содержащей модулятор GDF15 *ex vivo* в условиях, которые позволяют модуляторам GDF15 снижать или ингибировать активность GDF15. Подходящие биологические жидкости включают те, которые могут быть возвращены индивидууму, такие как кровь, плазма или лимфа. Аферез с аффинной сорбцией описан, в основном, в Nilsson et al., 1988, Blood, 58 (1):38-44; Christie et al., 1993, Transfusion, 33:234-242; Richter et al., 1997, ASAIO J., 43 (1):53-59; Suzuki et al., 1994, Autoimmunity, 19: 105-112; патент США № 5733254; Richter et al., 1993, Metabol. Clin. Exp., 42:888-894; и Wallukat et al., 1996, Int'l J. Card., 54:1910195.

Таким образом, изобретение включает способы лечения одного или нескольких заболеваний, описываемых в настоящем документе у индивидуума, включающие обработку крови индивидуума экстракорпорально (т.е. вне тела или *ex vivo*) композицией, содержащей модулятор GDF15, в условиях, которые позволяют модуляторам GDF15 уменьшать или ингибировать активность GDF15 в крови индивидуума.

Примеры

Пример 1. Введение рекомбинантного mFc-GDF15 повышает уровни мочевины в крови.

Мышей ICR SCID (спонтанные мутанты, дефицитные по T и B-клеткам) инъецировали внутрибрюшинно раствором PBS (контроль) или 40 мкг мышинового рекомбинантного белка FC-GDF15. После инъекции измеряли массу тела и молекулярные маркеры мышечной дегенерации (атрогин, MurF1), адипогенеза (Glut4, лептин, C/EPB β) и накопления липидов (стеароил-КоА десатураза, синтаза жирных кислот).

Фиг. 1 показывает, что мыши, инъецированные FC-GDF15, демонстрировали значительную потерю массы тела. Аналогично мыши, инъецированные FC-GDF15, демонстрировали значительную потерю массы гонад (фиг. 2A) и массы икроножной мышцы (фиг. 2B). Обработанные мыши также демонстрировали положительную регуляцию маркеров мышечной дегенерации (атрогин, MurF1) и негативную регуляцию маркеров адипогенеза (Glut4, лептин) и накопления липидов (стеароил-КоА десатураза, синтаза жирных кислот).

Мыши, обработанные FC-GDF15, также демонстрировали более низкие уровни ферментов печени (аланинаминотрансферазы (ALT), щелочной фосфатазы (ALK), и повышение уровней мочевины в крови (азот мочевины, маркер нарушения функции почек) (фиг. 3), что соответствует роли GDF15 в функции почек.

Пример 2. Лечение гипотрофии почек у модели с ксенотрансплантатом опухоли HT-1080.

Этот пример демонстрирует лечение почечной гипотрофии (на что указывает потеря массы почки) антителом к GDF15 (01G06) на модели с ксенотрансплантатом фибросаркомы HT-1080. Клетки HT-1080

выращивали в культуре при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂, с использованием минимальной поддерживающей среды Игла (ATCC, каталожный № 30-2003), содержащей 10% FBS. Клетки были инокулированы подкожно в бок 8-недельных самок мышей ICR SCID с плотностью 5×10⁶ клеток на мышшь в 50% матригеле. Массу тела измеряли ежедневно. Когда масса тела достигла 80%, мышшей случайным образом распределили в две группы по пять мышшей в каждой. Каждая группа получала одно из следующих лечений путем внутривенной инъекции: мышши с контрольным IgG, мышши с 01G06, которые получали дозу 2 мг/кг на сутки 1 и сутки 7. В этом эксперименте, группу из пяти мышшей умерщвляли к началу дозирования (исходная или 80% потеря массы тела, без лечения) и в конце исследования (через семь суток после дозирования, или mIgG или 01G06). Печень, сердце, селезенку, почку, гонадный жир и икроножные мышцы удаляли хирургическим путем и взвешивали. Лечение антителом к GDF15 01G06 привело к увеличению массы тела до начальной массы или 100% (p<0,001) (фиг. 4А), и к повышению массы почки (фиг. 4В).

Как показано на фиг. 4В, через семь суток после дозирования mIgG наблюдали значительное снижение массы печени, сердца, селезенки, почек, гонадного жира и икроножной мышцы, но не в группе, которую лечили антителом к GDF15 01G06. Кроме того, мышши, которых лечили антителом к GDF15 01G06, продемонстрировали значительную прибавку по массе печени, гонад и мышц по сравнению с исходной группой (фиг. 4В).

Данные на фиг. 4А-В указывают, что анти- GDF15 антитело может обратить вспять потерю массы почки у модели с ксенотрансплантатом фибросаркомы HT-1080. Аналогично, результаты указывают, что анти-GDF15 антитело может обратить вспять потерю массы органа, такую как масса почки, потерю мышечной массы, потерю жира и вынужденную потерю массы у модели с ксенотрансплантатом опухоли HT-1080.

Пример 3. Лечение анти-GDF15 антителом обращает вспять повышенные уровни мочевины, которые наблюдают у мышшей, несущих ксенотрансплантаты опухоли человека HT-1080.

У мышшей ICR SCID (спонтанные мутанты, дефицитные по Т и В-клеткам), несущих ксенотрансплантаты опухоли человека HT-1080, как в примере 2, развивается кахексия. Системное введение 10 мг/кг антитела к GDF15 (Hu01G06-127), но не IgG человека, обращает вспять потерю массы тела, которую наблюдают у мышшей с ксенотрансплантатами опухоли человека HT-1080 (фиг. 5А), так же, как и потерю массы гонад (фиг. 5В). Введение антитела к GDF15 также обращает вспять повышенные уровни мочевины, которые наблюдают у мышшей с ксенотрансплантатами опухоли человека HT-1080 (фиг. 6).

Пример 4. Модель хронического заболевания почек *in vivo*.

Субтотальная нефрэктомия имитирует прогрессирующую почечную недостаточность после потери почечной массы у людей. Как описано в Ma и Fogo, 2003, *Kidney International*, 64:350-355, одну почку удаляют и приблизительно 2/3 оставшейся почки ампутируют, что приводит к снижению функционированию почки, аналогичному прогрессирующему заболеванию почек. Животным вводили дозу или антитела к GDF15 или контроль во время лечения. Животных оценивали по размеру и массе тела и почки, скорости клубочковой фильтрации, сывороточному креатинину и другим маркерам заболевания почек.

Пример 5. Модель хронического заболевания почек с обструкцией мочеточника.

Односторонняя обструкция мочеточника (UUO) у животных, как описано в Chevalier et al., 2009, *Kidney International*, 75:1145-1152, представляет собой модель почечного фиброза и хронического повреждения почек. Обструкцию мочеточника можно осуществлять путем лигирования, или путем размещения обратимой обструкции. Животным вводили дозу или антитела к GDF15 или контроль во время лечения. Животных оценивали по размеру и массе тела и почки, скорости клубочковой фильтрации, систолическому артериальному давлению, атрофии канальцев и апоптозу канальцев. Скорость клубочковой фильтрации можно измерять после ослабления UUO с использованием стандартных способов для клиренса.

Пример 6. Лечение индивидуумов, которых ранее лечили другими способами лечения почек.

Индивидуумы, демонстрирующие гипотрофию почек, которых ранее лечили известными терапевтическими воздействиями на почки, но которые демонстрируют по меньшей мере одну характеристику хронического заболевания почек, лечили антителом к GDF15. Лечение антителом к GDF15 длилось в течение трех месяцев, в течение которых размер почек, уровни креатинина, скорость клубочковой фильтрации, и диурез контролировали через регулярные промежутки времени.

Включение путем ссылки

Полное содержание каждого из патентных документов и научных статей, которые упоминаются в настоящем документе, включая патентную заявку США № 62/015093, поданную 20 июня 2014 года, включено путем ссылки для всех целей.

Эквиваленты

Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от существа или его существенных характеристик. Вышеуказанные варианты осуществления, таким образом, следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описываемое в настоящем документе. Объем изобретения, таким образом, определяется прилагаемой формулой

изобретения, а не вышеуказанным описанием, и все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности формулы изобретения, охватываются формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения индивидуума с почечным нарушением или почечной дисфункцией, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму эффективного количества изолированного антитела, которое связывает человеческий GDF15, таким образом, чтобы лечить почечное нарушение или почечную дисфункцию, где антитело выбрано из:

а. антитела, включающего (i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей CDR_{H1}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR_{H2}, включающей аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, и SEQ ID NO:9, и CDR_{H3}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13; и включающего (ii) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, включающей CDR_{L1}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR_{L2}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и CDR_{L3} включающую аминокислотную последовательность выбранную из SEQ ID NO:21 и SEQ ID NO:22;

б. антитела, включающего (i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей CDR_{H1}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR_{H2}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, CDR_{H3}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13; и включающего (ii) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, включающей CDR_{L1}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR_{L2}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и CDR_{L3}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21;

с. антитела, включающего (i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей CDR_{H1}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR_{H2}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 и CDR_{H3}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13; и включающего (ii) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, включающей CDR_{L1}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR_{L2}, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и CDR_{L3} включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

д. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26;

е. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;

ф. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:40 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;

г. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:41 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;

h. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;

i. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;

j. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;

к. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;

l. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:41 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28;

m. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28;

n. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную

х. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29;

у. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29; и

з. антитела, включающего область тяжелой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49 и область легкой цепи иммуноглобулина, включающей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30.

3. Способ по п.1 или 2, где индивидуум имеет повышенный уровень GDF15 в крови.

4. Способ по любому из пп.1-3, где индивидуум демонстрирует скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 90 мл креатинина/минуту/1,73 м² площади поверхности тела.

5. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум демонстрирует альбуминурию.

6. Способ по п.5, где индивидуум демонстрирует выделение альбумина с мочой более 30 мг в сутки, 30 мг на литр мочи, и/или 30 мкг/мг креатинина в моче.

7. Способ по любому из пп.1-6, где индивидуум демонстрирует гиперурикемию.

8. Способ по п.7, где индивидуум демонстрирует уровень мочевой кислоты в сыворотке по меньшей мере 6,3 мг/дл.

9. Способ по любому из пп.1-8, где индивидуум демонстрирует недостаточность железа.

10. Способ по п.9, где индивидуум демонстрирует насыщение трансферрина ниже 25% и низкий уровень ферритина.

11. Способ по любому из пп.1-10, где индивидуум диагностирован как имеющий хроническое заболевание почек.

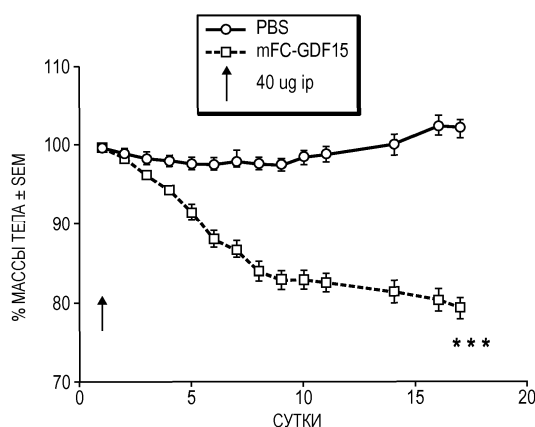
12. Способ по любому из пп.1-11, где антитело выбрано из:

a. антитела, включающего тяжелой цепи аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48 и легкой цепи аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29;

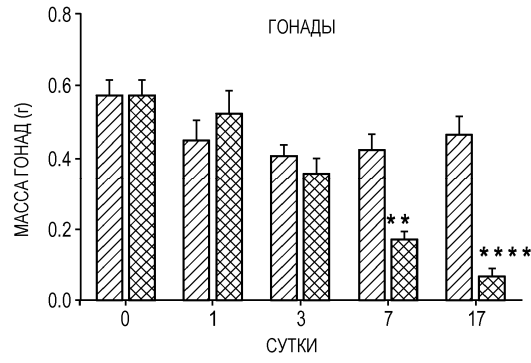
b. антитела, включающего тяжелой цепи CDR_{H1} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, тяжелой цепи CDR_{H2} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, и тяжелой цепи CDR_{H3} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13; и легкой цепи CDR_{L1} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, легкой цепи CDR_{L2} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкой цепи CDR_{L3} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21.

c. антитела, включающего тяжелой цепи аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47 и легкой цепи аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30;

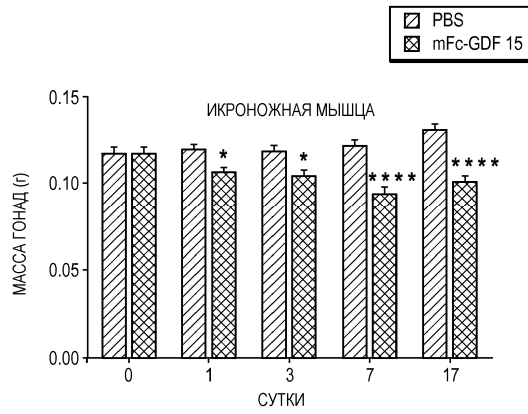
d. антитела, включающего тяжелой цепи CDR_{H1} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, тяжелой цепи CDR_{H2} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и тяжелой цепи CDR_{H3} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13; и легкой цепи CDR_{L1} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, легкой цепи CDR_{L2} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и легкой цепи CDR_{L3} аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22.



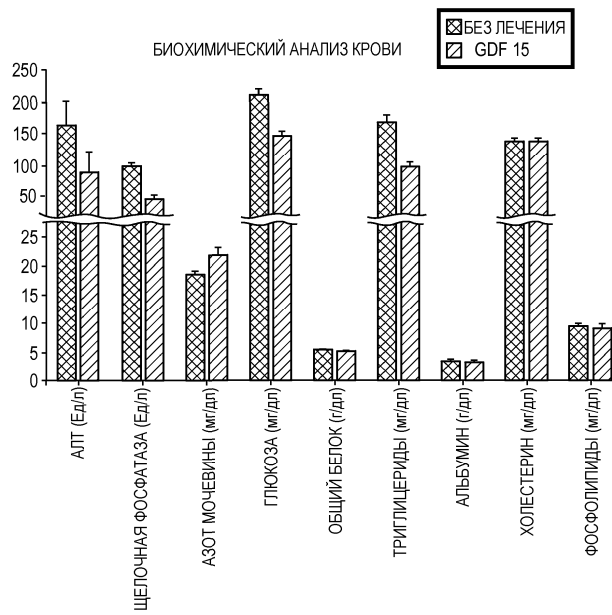
Фиг. 1



Фиг. 2А

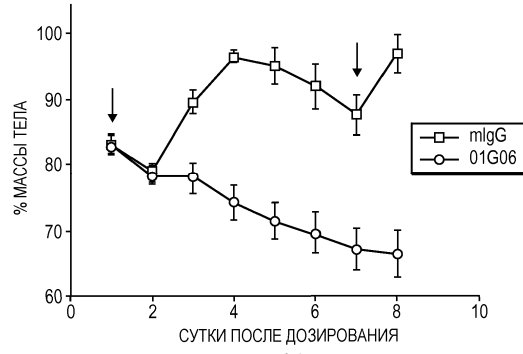


Фиг. 2В

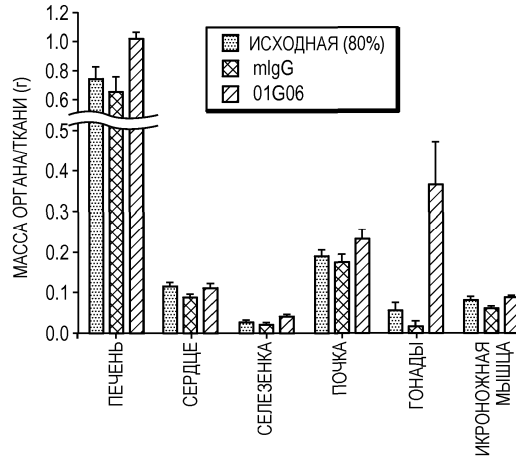


Фиг. 3

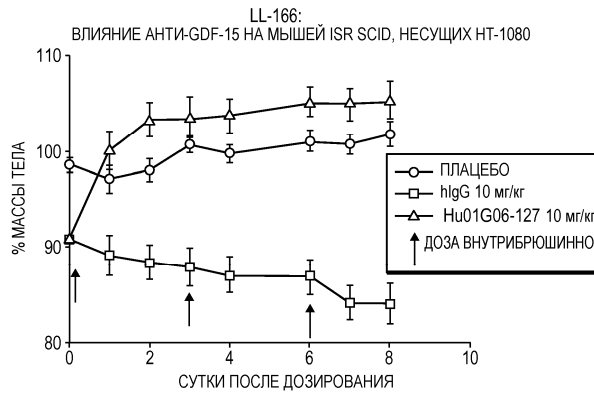
042620



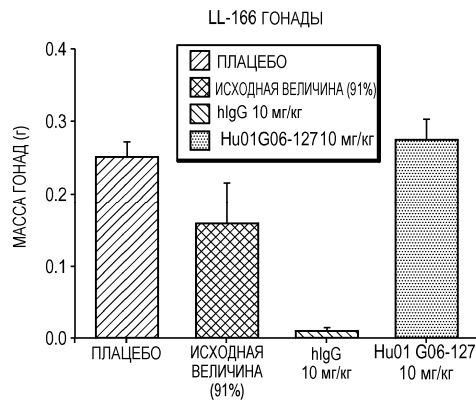
Фиг. 4А



Фиг. 4В

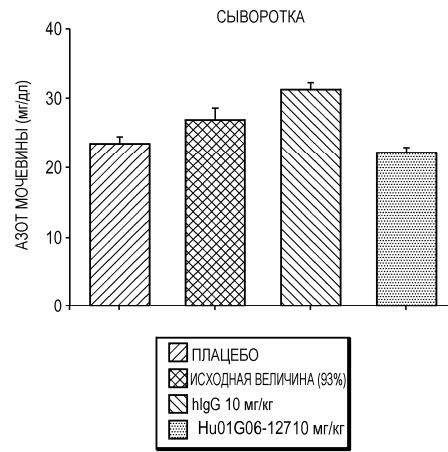


Фиг. 5А



Фиг. 5В

042620



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
