

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192085** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.10

(22) Дата подачи заявки
2020.03.23

(51) Int. Cl. **C07K 17/06** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)
C07K 14/05 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ СЕКВЕСТРАЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТА

(31) **19164784.1**

(32) **2019.03.23**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/058024**

(87) **WO 2020/193486 2020.10.01**

(71) Заявитель:
АБЛЕВИЯ БИОТЕХ ГМБХ (AT)

(72) Изобретатель:
Смрцка Оскар, Ванко Беттина (AT)

(74) Представитель:
**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)**

(57) Изобретение обеспечивает соединение для секвестрации нежелательных антител (например, связанных с аутоиммунным заболеванием) у пациента. Соединение содержит инертный биополимерный каркас и по меньшей мере первый n-мер пептида общей формулы P (-S-P)_(n-1) и второй n-мер пептида общей формулы P (-S-P)_(n-1); где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот и S представляет собой непептидный спейсер, где независимо для каждого из n-меров пептида n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 1, где каждый из n-меров пептида связан с биополимерным каркасом. Также обеспечены фармацевтические композиции, содержащие соединение, а также способ изоляции одного или более антител, присутствующих у субъекта, и способ ингибирования иммунной реакции на лечение активным агентом.

202192085

A1

A1

202192085

СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ СЕКВЕСТРАЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТА

Область настоящего изобретения относится к соединениям для секвестрации нежелательных антител у субъекта, таких как антитела, связанные с аутоиммунными заболеваниями.

В общем, антитела являются важными компонентами гуморальной иммунной системы, обеспечивающими защиту от инфекций, вызванных чужеродными организмами, включая бактерии, вирусы, грибки или паразиты. Однако при определенных обстоятельствах, включая аутоиммунные заболевания, трансплантацию органов, переливание крови или при введении биомолекулярных препаратов или векторов доставки генов, антитела могут нацеливаться на собственное тело пациента (или чужеродную ткань или клетки, или только что введенное биомолекулярное лекарственное средство или вектор), тем самым превращаясь во вредные или вызывающие болезни объекты. Некоторые антитела также могут мешать работе зондов для диагностической визуализации. Далее такие антитела обычно обозначены как "нежелательные антитела".

За некоторыми исключениями, селективное удаление нежелательных антител не вошло в клиническую практику. В настоящее время оно ограничено очень немногими показаниями: один из известных способов селективного удаления антител (хотя и не широко применяемым) представляет собой иммуноаферез. В отличие от иммуноафереза (с помощью которого удаляют иммуноглобулин), селективный иммуноаферез включает фильтрацию плазмы через экстракорпоральный, селективный картридж адсорбер антител, который истощает нежелательные антитела на основе селективного связывания с его сайтом связывания антигена. Селективный иммуноаферез, например, применяли для удаления анти-А или анти-В антител из крови перед трансплантацией, несовместимой с АВ0, или по показаниям в медицине переливания крови (Teschner et al). Селективный аферез также экспериментально применяли при других показаниях, таких как нейроиммунологические показания (Tetala et al) или миастения Гравис (Lazaridis et al), но его еще не ввели в клиническую практику. Одна из причин, по которой селективный иммуноаферез не применяют широко, заключается в том, что это дорогостоящая и трудоемкая процедура вмешательства, требующая специализированной медицинской помощи. Более того, в предшествующем уровне техники не известно, как быстро и эффективно истощить нежелательные антитела.

В публикации Morimoto et al., безотносительно к аферезу, раскрыт декстран в качестве обычно применимого поливалентного каркаса для улучшения аффинности

связывания иммуноглобулина пептида и пептидомиметических лигандов, таких как пептид FLAG. WO 2011/130324 A1 относится к соединениям для предотвращения повреждения клеток. EP 3 059 244 A1 относится к агонисту белка C-met.

Как уже упоминалось, аферез применяется экстракорпорально. Напротив, в предшествующем уровне техники было предложено также несколько подходов к истощению нежелательных антител интракорпорально, в основном в связи с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, включающими аутоантитела или антитела к лекарственному средству:

В публикации Lorentz et al. описан способ, с помощью которого эритроциты нагружают *in situ* толерогенной нагрузкой, управляющей делецией антиген-специфических Т-клеток. Предполагается, что это в конечном итоге приведет к снижению нежелательного гуморального ответа против модельного антигена. Похожий подход предложен в публикации Pishesha et al. В этом подходе эритроциты нагружают *ex vivo* конструкцией пептид-антиген, которая ковалентно связывается с поверхностью, и повторно вводят в животную модель для индукции общей иммунотолерантности.

WO 92/13558 A1 относится к конъюгатам стабильных неиммуногенных полимеров и аналогов иммуногенов, которые обладают специфической способностью иммуногена связывать В-клетки и которые при введении субъекту вызывают гуморальную толерантность к иммуногену. Соответственно, раскрыто, что указанные конъюгаты полезны для лечения патологий, опосредованных антителами, которые вызваны чужеродными иммуногенами или аутоиммуногенами. Также см. EP 0 498 658 A2.

В публикации Taddeo et al. описано селективное истощение продуцирующих антитела плазматических клеток с применением производных антител к CD138, слитых с модельным антигеном овальбумина, тем самым вызывая перекрестное связывание рецептора и самоубийство клеток *in vitro*, селективно в тех клетках, которые экспрессируют антитело к модельному антигену.

Apitope International NV (Бельгия) в настоящее время разрабатывает растворимые толерогенные Т-клеточные эпитопные пептиды, которые могут приводить к экспрессии низких уровней костимулирующих молекул из антигенпрезентирующих клеток, индуцируя толерантность, тем самым подавляя ответ антител (см., например, Jansson et al). Эти продукты в настоящее время проходят доклиническую и раннюю клиническую оценку, например, при рассеянном склерозе, болезни Грейвса, среднем увеите и других аутоиммунных заболеваниях, а также при непереносимости фактора VIII.

Аналогичным образом Selecta Biosciences, Inc. (США) в настоящее время разрабатывает стратегии индукции толерантности с помощью так называемых

синтетических частиц вакцины (SVP). Предполагается, что SVP рапамицин вызывает толерантность, предотвращая нежелательную продукцию антител путем селективной индукции регуляторных Т-клеток (см. Mazor et al).

В публикации Mingozzi et al описаны капсиды аденоассоциированного вируса-приманки (AAV), которые адсорбируют антитела, но не могут проникнуть в клетку-мишень.

В WO 2015/136027 A1 раскрыты углеводные лиганды, представляющие минимальный эпитоп натурального киллера человека-1 (HNK-1), который связывается с антителами IgM к MAG (миелин-ассоциированный гликопротеин), и их применение в диагностике, а также применение для лечения против MAG при невропатии. В WO 2017/046172 A1 раскрыты дополнительные углеводные лиганды и группы, соответственно, имитирующие гликоэпитопы, содержащиеся в гликосфинголипидах нервной системы, которые связываются антигликановыми антителами, связанными с неврологическими заболеваниями. Документ также относится к применению таких углеводных лигандов/фрагментов в диагностике, а также для лечения неврологических заболеваний, связанных с антителами к гликанам.

В патенте США 2004/0258683 A1 раскрыты способы лечения системной красной волчанки (СКВ), включая СКВ почек, и способы снижения риска почечной обострения у лиц с СКВ, а также способы мониторинга такого лечения. Один из раскрытых способов лечения СКВ, включая СКВ почек и снижения риска почечного обострения у субъекта с СКВ, включает введение эффективного количества агента для снижения уровня антитела к двухцепочечной ДНК (дцДНК), такого как эпитопа дцДНК в форме эпитоп-презентирующего носителя, или эпитоп-презентирующей валентной несущей молекулы, субъекту.

Патент США № 5637454 относится к исследованиям и лечению аутоиммунных заболеваний. Агенты, применяемые для лечения, могут включать пептиды, гомологичные идентифицированным антигенным молекулярным мимикрическим последовательностям. Раскрыто, что указанные пептиды могут быть доставлены пациенту, чтобы уменьшить количество циркулирующих антител с определенной специфичностью.

В патенте США 2007/0026396 A1 раскрыты пептиды, направленные против антител, вызывающих непереносимость холода, и их применению. Сообщается, что при применении описанных пептидов возможна нейтрализация нежелательных аутоантител *in vivo* или *ex vivo*. Сравнимый подход раскрыт в WO 1992/014150 A1 или WO 1998/030586 A2.

В WO 2018/102668 A1 раскрыт слитый белок для селективной деградации вызывающих болезнь или иным образом нежелательных антител. Слитый белок (называемый "Seldeg") содержит компонент направленного воздействия, который специфически связывается с рецептором клеточной поверхности или другой молекулой клеточной поверхности при значении pH, близком к нейтральному, и антигенный компонент, слитый прямо или косвенно с компонентом направленного воздействия. Также раскрыт способ истощения целевого антиген-специфического антитела у пациента путем введения пациенту Seldeg, имеющего антигенный компонент, сконструированный для специфического связывания целевого антиген-специфического антитела.

В WO 2015/181393 A1 раскрыты пептиды, привитые в каркас на основе ингибитора трипсина подсолнечника (SFTI-) и циклотида. Было показано, что эти пептиды эффективны при аутоиммунном заболевании, например, последовательности цитруллинированного фибриногена, которые привиты в каркас SFTI, блокируют аутоантитела при ревматоидном артрите и подавляют воспаление и боль. Раскрыто, что указанные каркасы неиммуногенны.

В публикации Erlandsson et al. раскрыто очищение *in vivo* от идиотипических антител антиидиотипическими антителами и их производными.

Berlin Cures Holding AG (Германия) предложен внутривенный нейтрализующий ДНК-аптамер широкого спектра действия (см., например, WO 2016/020377 A1 и WO 2012/000889 A1) для лечения дилатационной кардиомиопатии и других заболеваний, связанных с GPCR-аутоантителами, которые предполагаются в высоких дозах для блокирования аутоантител путем конкурентного связывания с антигенсвязывающими областями аутоантител. В целом аптамеры еще не достигли прорыва, и все еще находятся на предварительной стадии клинической разработки. Основными проблемами по-прежнему остаются биостойкость и биодоступность, такие ограничения, как чувствительность к нуклеазам, токсичность, малый размер и почечный клиренс. Особая проблема, связанная с их применением в качестве селективных антагонистов антител, заключается в их способности стимулировать врожденный иммунный ответ.

В WO 00/33887 A2 раскрыты способы снижения циркулирующих уровней антител, особенно антител, связанных с заболеванием. Способы включают введение субъекту эффективных количеств носителей, представляющих собой эпитоп. Кроме того, раскрыты *ex vivo* способы снижения уровней антител в кровотоке, в которых применяют эпитоп-презентирующие носители.

В патенте США 6022544 A раскрыт способ снижения нежелательного ответа антител у млекопитающего путем введения млекопитающему неиммуногенной

конструкции, не содержащей высокомолекулярные иммуностимулирующие молекулы. Раскрыто, что конструкция содержит по меньшей мере две копии эпитопа рецептора иммуноглобулина В-клеточной мембраны, связанных с фармацевтически приемлемым неиммуногенным носителем.

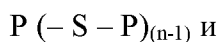
Однако интракорпоральные подходы к устранению нежелательных антител, раскрытые в предшествующем уровне техники, имеют много недостатков. В частности, ни один из них не был одобрен для регулярного клинического применения.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенных соединений и способов для интракорпорального истощения (или секвестрации) нежелательных антител (таких как антитела, связанные с аутоиммунным заболеванием) у субъекта, в частности, для применения для лечения или предупреждения заболевания или состояния, связанного с нежелательным антителом (например, аутоиммунного заболевания).

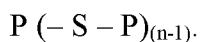
Настоящее изобретение относится к соединению, содержащему

- биополимерный каркас и по меньшей мере

- первый пептидный n-мер общей формулы:



- второй пептидный n-мер общей формулы:



Независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер. Независимо для каждого из пептидного n-меров, n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 1, предпочтительно по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, даже более предпочтительно по меньшей мере 4, особенно предпочтительно по меньшей мере 5. Каждый из пептидных n-меров связан с биополимерным каркасом, предпочтительно каждый через линкер.

Предпочтительно по меньшей мере один случай P представляет собой P_a и/или по меньшей мере один случай P представляет собой P_b . P_a представляет собой определенный пептид (т.е. пептид определенной последовательности) с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, еще более предпочтительно от 5 до 8 аминокислот. P_b представляет собой определенный пептид (т.е. пептид определенной последовательности) с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот,

более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот.

Настоящее изобретение также относится к соединению, содержащему

- биополимерный каркас и по меньшей мере
- первый пептидный n-мер, представляющий собой димер пептида формулы $P_a - S - P_a$ или $P_a - S - P_b$, где P_a представляет собой определенный пептид (т.е. пептид определенной последовательности) с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, P_b представляет собой определенный пептид (т.е. пептид определенной последовательности) с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер, где первый пептидный n-мер связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Это соединение предпочтительно содержит второй пептидный n-мер, который представляет собой димер пептида формулы $P_b - S - P_b$ или $P_a - S - P_b$, где второй пептидный n-мер связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Настоящее изобретение также относится к соединению, предпочтительно для секвестрации (или истощения) антител к мышечному никотиновому ацетилхолиновому рецептору (AChR) человека, антител к рецептору мышечно-специфической тирозинкиназы человека и/или антител к белку, связанному с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, присутствующим у субъекта, где соединение содержит биополимерный каркас и по меньшей мере два пептида с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот, где каждый из пептидов независимо содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности альфа-субъединицы AChR, идентифицированной кодом доступа UniProt P02708 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)) или последовательности рецептора мышечно-специфической тирозинкиназы, идентифицированной кодом доступа UniProt O15146, или последовательности белка, связанного с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, идентифицированной кодом доступа UniProt O75096 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более

предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)), где пептиды ковалентно связаны с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер, где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из человеческих глобулинов и человеческого альбумина.

Настоящее изобретение также относится к соединению, предпочтительно для секвестрации (или истощения) антител к ядерному антигену 1 вируса Эпштейна-Барра (EBNA-1), антител к рецептору, связанному с мелатонином человека (GPR50) и/или антител к рецептору ангиотензина II типа 1 человека (AT1AR), присутствующих у человека, где соединение содержит биополимерный каркас и по меньшей мере два пептида с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот, где каждый из пептидов независимо содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности EBNA1, идентифицированной кодом доступа UniProt Q1HVF7 или P03211, или последовательности GPR50, идентифицированной кодом доступа UniProt Q13585, или последовательности рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1AR), идентифицированной кодом доступа UniProt P30556, где пептиды ковалентно связаны с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер, где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из человеческих глобулинов, предпочтительно из группы, состоящей из человеческих иммуноглобулинов и человеческого гаптоглобина и человеческого альбумина.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеупомянутых соединений и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Предпочтительно такая фармацевтическая композиция предназначена для применения в терапии, в частности, при любом из заболеваний или состояний, упомянутых в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу секвестрации (или истощения) одного или более антител, присутствующих у субъекта, включающему получение фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе, где композиция является неиммуногенной для субъекта, где одно или более антител присутствующие у субъекта специфичны по меньшей мере для одного случая Р или для пептида Р_а и/или пептида Р_б, и введение фармацевтической композиции субъекту.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и дополнительно содержащей активный агент и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Активный агент содержит пептидный фрагмент с длиной

последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот. Последовательность по меньшей мере одного случая пептида Р или пептида Р_а и/или пептида Р_б соединения идентична по меньшей мере на 70 %, предпочтительно идентична по меньшей мере на 75 %, более предпочтительно идентична по меньшей мере на 80 %, еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 85 %, даже более предпочтительно идентична по меньшей мере на 90 %, даже еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 95 %, особенно предпочтительно полностью идентична последовательности указанного пептидного фрагмента. Предпочтительно указанная фармацевтическая композиция предназначена для предотвращения или ингибирования иммунной реакции против активного агента.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования иммунной реакции на лечение активным агентом у субъекта, нуждающегося в лечении активным агентом, включающему получение указанной фармацевтической композиции, содержащей соединение и активный агент, где соединение фармацевтической композиции является неиммуногенным для субъекта, и введение фармацевтической композиции субъекту.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения соединения по настоящему изобретению, включающему стадии определения по меньшей мере одного субъекта, имеющего нежелательное антитело к антигену, скрининг библиотеки пептидов для определения пептидного мимотопа, для которого нежелательное антитело является специфическим, и обеспечение соединения, где по меньшей мере один случай Р соединения содержит всю последовательность пептидного мимотопа.

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединение по настоящему изобретению особенно эффективно для снижения титров нежелательных антител у субъекта. В частности, особенно хорошие результаты показаны для соединения в отношении селективности, продолжительности снижения титра и/или уровня снижения титра на модели *in vivo* (см. экспериментальные примеры).

Подробное описание, приведенное ниже, относится ко всем вышеупомянутым аспектам настоящего изобретения, если явно не указано иное.

Интракорпоральное истощение нежелательных антител (как определено в настоящем изобретении), например, полезно при аутоиммунных заболеваниях, трансплантации органов и клеток, переливании крови или в отношении антител, направленных против биотерапевтических средств, заместительной терапии или векторов

доставки вирусных генов (таких как AAV) или даже при диагностической визуализации или экстренном вмешательстве после лечения антителами или активной вакцинации. В частности, что касается аутоиммунных заболеваний, несколько сотен аутоиммунных состояний связаны с аутоантителами, которые связываются с определенными собственными эпитопами или неоэпитопами, присутствующими в организме. По-видимому, практически нет ограничений в отношении органов или тканей, которые могут быть затронуты болезнетворными аутоантителами: в таблице 1 ниже приведены некоторые примеры, иллюстрирующие разнообразие областей индикации, где селективное направленное воздействие нежелательных антител имеет преимущество.

Таблица 1. Типичный список применений по настоящему изобретению:

Аутоиммунные заболевания	Антитела к лекарственным средствам
ЦНС (центральная нервная система) и мышцы:	(ADA) и нейтрализующие антитела (nAD)
MOG серопозитивный нейромиелит	ADA/nAB к факторам свертывания крови
зрительного нерва со спектральным расстройством	ADA/nAB к ферментам
Нейромиелит зрительного нерва	ADA/nAB к факторам роста и гормонам
Аутоиммунный энцефалит	ADA/nAB к слитым белкам и рецепторам-ловушкам лекарственных средств
Рассеянный склероз	Трансплантационная и трансфузионная медицина
Боковой амиотрофический склероз	Аллоантитела
Деменция при СКВ	Антитела групп крови
Миастения Гравис	AB0-несовместимая трансплантация органов
Сердце и органы:	Экстренное вмешательство
Дилатационная кардиомиопатия, легочная гипертензия	Активное вакцинационное вмешательство (терапевтические вакцины)
Болезнь Шагаса	Пассивное вакцинационное вмешательство (терапевтические mAT)
другие заболевания, связанные с $\beta 1$ -адренорецепторами	Синдром высвобождения цитокинов (например, после лечения Т-клетками, модифицированными химерным антигенным рецептором (CART))
Первичный билиарный холангит	Вирусные векторы в генной терапии
Синдром Шегрена	Диагностическая визуализация in vivo
Целиакия	
Болезнь Грейвса	
Болезнь Гудпасчера	
Системные состояния:	

Системная красная волчанка Синдром Шегрена Системный склероз Болезнь Бехчета Гипертония Диабет I типа Диабет II типа Преэклампсия Кровь: Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) Кожа: Пузырчатка обыкновенная Буллезный пемфигоид Приобретенный буллезный эпидермолиз и буллезная СКВ	
---	--

Например, в медицине трансплантологии могут возникать нежелательные аллоантитела. Аллоантитела представляют собой антитела, направленные против антигенов чужеродных тканей, которые могут способствовать ускоренному отторжению трансплантата после трансплантации (Garces et al, 2017). При трансплантации тканей, костного мозга и стволовых клеток антигены чужеродных тканей распознаются Т-клетками и В-клетками, продуцирующими антитела против основных и второстепенных антигенов гистосовместимости. Обратная корреляция между выживаемостью трансплантата и уровнями аллоантител подтверждает патогенную роль аллоантител. Кроме того, было показано, что истощение антител к нежелательной группе крови до и после АВ0-несовместимой трансплантации органов благоприятно сказывается на выживаемости трансплантата (Rummler et al, 2016).

Антитела к лекарственным средствам (ADA), иногда также называемые нейтрализующими антителами (nAB), представляют собой категорию нежелательных антител, появившихся с появлением биологических лекарственных средств, несущих эпитопы, которые распознаются как "чужие", тем самым вызывая ответ антител к лекарственным средствам. Такой иммунный ответ может индуцировать нейтрализующие антитела (например, действуя путем истощения или блокирования лекарственного средства или путем образования иммунных комплексов), явление, которое коррелирует с

количеством "чужеродных" последовательностей лекарственного средства, присущей ему иммуногенностью и, что важно, с склонностью к агрегации и образованию комплексов после того, как лекарственное средство попадает в плазму (Moussa et al, 2016). Примеры лекарственных средств, индуцирующих ADA, включают определенные антитела, такие как антитела к TNF-альфа, заместительные терапевтические средства, такие как фактор гемофилии VIII, или ферменты, применяемые в заместительной терапии ферментами, такие как болезнь Фабри, или такие как уриказа для лечения рефрактерной подагры и другие классы биологических терапевтических средств, такие как, например, эритропоэтин или интерферон.

Подобно ситуации с ADA, уже существующие или индуцированные нежелательные антитела к векторам генной терапии являются новой проблемой в области генной терапии (см., например, Mingozzi & High, 2017): генная терапия быстро прогрессирует и аденоассоциированные вирусы (AAV), но и другие векторы доставки генов вирусных векторов показывают многообещающие доклинические и клинические результаты. Это особенно важно при гематологических заболеваниях, таких как гемофилия, или при болезни Гоше, порфирии или гемохроматозе или некоторых других генетических заболеваниях с дефектами ферментов. Много усилий было вложено в оптимизацию векторов AAV, однако проблема уже существующих антител или вновь индуцированных антител к вектору, а также их Т-клеточная иммуногенность еще не решена. Было предложено несколько стратегий для преодоления В-клеточного и Т-клеточного иммунитета, включая предварительный серологический отбор целевых пациентов, подходящих для лечения AAV, высокие дозы вектора, капсидные ловушки, которые предварительно адсорбируют или истощают ранее существовавшие или недавно индуцированные антитела к AAV, совместное введение "ловушек" Т-клеточных рецепторов или менее селективные подходы, такие как сопутствующая иммуносупрессия. Более прагматичными подходами были переключение серотипа AAV, плазмообменная терапия, селективный иммуноаферез или местное применение векторов AAV. По сути, иммунологические стратегии сводились к иммуносупрессии или индукции толерантности. Однако ни одна из этих стратегий не могла удовлетворительно решить проблему уже существующих нейтрализующих антител против AAV (см., например, Majowicz et al.). Основным недостатком стратегии приманки капсида было то, что пустые капсиды обрабатывались клетками-мишенями, подобными интактным частицам AAV, тем самым облегчая презентацию антигена МНС I и стимуляцию Т-клеток, в конечном итоге обеспечивая иммуностимулирующий эффект.

За последние годы было проведено более 2000 клинических испытаний генной терапии (в основном клинические испытания I или II фазы). Моногенетические заболевания по-прежнему составляют значительную часть типичных показаний для генной терапии. Они включают большое разнообразие областей показаний, таких как первичный иммунодефицит, наследственные неврологические нарушения, муковисцидоз, глазные заболевания, гемоглобинопатии, гемофилии, дефицит альфа-1-антитрипсина, дефицит липопротеинлипазы, дефекты ферментов и многие другие. Другие форматы стратегий, основанных на генной терапии, такие как Т-клетки химерного антигенного рецептора (CAR Т-клетки), быстро развиваются, но все же несут риск гуморальных ответов на функциональные компоненты системы, такие как переключатели, продукты суицидных генов или другие несобственные и модифицированные белковые компоненты или к компонентам доставки вирусного гена или неоантигены, возникающие в результате неконтролируемых вставок генов в последовательности, кодирующие белок. Механически генная терапия включает стратегии репарации генов, технологии редактирования генома и стратегии стабильной или временной экспрессии генов. Как упоминалось выше, общей проблемой остается то, что пациенты несут ранее существовавшие нейтрализующие антитела против вирусных векторов генной терапии, которые снижают эффективность. Важно отметить, что векторы вирусной генной терапии часто способны вызывать ответы Т-клеток и нейтрализовать антитела к вирусным белкам и их продуктам. Кроме того, антитела или Т-клеточные ответы могут быть введены против самого генного продукта или против введенного механизма редактирования ДНК, такого как компоненты CRISPR/Cas9, содержащие природные или искусственно модифицированные эндонуклеазы (такие как прототип Cas9), которые могут применяться для терапевтического редактирования генома. Следовательно, нейтрализующие антитела, влияющие на эффективность генной терапии, остаются основной проблемой в области разработки векторов вирусной генной терапии, в частности, при применении AAV, лентивирусов или ретровирусов.

Наконец, в контексте безопасности, необходимы вмешательства в исследования активной иммунизации (т.е. терапевтической вакцинации) или пассивное лечение антителами или антителоподобными соединениями, интервенционные лекарственные средства для быстрого селективного удаления антител, например, терапевтические антитела или антителоподобные биотерапевтические соединения, вызывающие осложнения в экстренных ситуациях. В таких ситуациях особенно не хватает быстрых и эффективных стратегий селективного снижения уровня антител.

В ответ на отсутствие удовлетворительных терапевтических стратегий, которые могут быстро и безопасно удалить нежелательные антитела, такие как, например, при миастении Гравис в течение миастенического криза, перед введением замещающего терапевтического средства, перед применением вектора с направленным воздействием на ген или в случае побочного действия, вызванного терапевтическим антителом или любым антителоподобным биологическим соединением, настоящее изобретение обеспечивает особенно подходящее решение. Настоящее изобретение представляет собой платформу для гибких, необязательно персонализированных биотерапевтических средств, которые можно адаптировать к любому типу нежелательных или вредных поликлональных или моноклональных антител. В частности, такие биотерапевтические препараты могут быстро удалять нежелательные антитела, что делает их пригодными для экстренных вмешательств.

Биополимерный каркас, применяемый в настоящем изобретении, может представлять собой биополимер млекопитающих, такой как биополимер человека, биополимер примата, не относящегося к человеку, биополимер овцы, биополимер свиньи, биополимер собаки или биополимер грызуна. В частности, биополимерный каркас представляет собой белок, особенно предпочтительно (немодифицированный или немодифицированный по отношению к его аминокислотной последовательности) белок плазмы. Предпочтительно биополимерный каркас представляет собой белок млекопитающего, такой как белок человека, белок примата, не относящегося к человеку, белок овцы, белок свиньи, белок собаки или белок грызуна. Обычно биополимерный каркас представляет собой неиммуногенный и/или нетоксичный белок, который предпочтительно циркулирует в плазме здоровых (человека) субъектов и может, например, эффективно удаляться или рециркулироваться за счет скавэнджер рецепторов, таких как, например, которые присутствуют на миелоидных клетках или на синусоидальных эндотелиальных клетках печени (публикация Sorensen et al 2015).

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления биополимерный каркас представляет собой (предпочтительно человеческий) глобулин, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из иммуноглобулинов, альфа-1-глобулинов, альфа-2-глобулинов и бета-глобулинов, в частности иммуноглобулина G, гаптоглобина и трансферрина. Гаптоглобин, в частности, имеет несколько полезных свойств, как показано в примерах 5-9, в частности, благоприятный профиль безопасности.

Биополимерный каркас также может представлять собой (предпочтительно человеческий) альбумин, гемопексин, альфа-1-антитрипсин, ингибитор C1-эстеразы,

лактоферрин или неиммуногенные (т.е. неиммуногенные для субъекта) фрагменты всех вышеупомянутых белков, включая глобулины.

Пептиды (или пептидные п-меры) предпочтительно ковалентно конъюгированы (или ковалентно связаны) с биополимерным каркасом через (неиммуногенный) линкер, известный в данной области техники, такой как, например, линкеры амин-сульфгидрил и бифункциональные NHS-ПЭГ-малеимидные линкеры (N-Гидроксисукцинимид-полиэтилен гликоль) или другие линкеры, известные в данной области техники. Альтернативно, пептиды (или пептидные п-меры) могут быть связаны с каркасом носителя эпитопа, например, путем образования дисульфидной связи между белком и пептидом (который также упоминается в настоящем документе как "линкер") или с применением способов нековалентной сборки, спонтанного образования изопептидной связи или неприродных аминокислот для биоортогональной химии посредством способов расширения генетического кода (см. публикации Howarth et al 2018 and Lim et al 2016).

Соединение по настоящему изобретению может содержать, например, по меньшей мере две, предпочтительно от 3 до 40 копий одного или нескольких различных пептидов (которые могут присутствовать в различных формах пептидных п-меров, как раскрыто в данном документе). Соединение может содержать один тип эпитопного пептида (другими словами: пептид, связывающийся с антителом, или пептид, связывающийся с паратопом), однако разнообразие эпитопных пептидов, связанных с одной молекулой биополимерного каркаса, может представлять собой смесь, например, до 8 различных эпитопных пептидов.

Обычно, поскольку пептиды, присутствующие в соединении по настоящему изобретению, специфически связываются с выбранными нежелательными антителами, их последовательность обычно выбирают и оптимизируют так, чтобы они обеспечивали специфическое связывание, чтобы гарантировать селективность выделения нежелательных антител из крови. Для этой цели пептидная последовательность пептидов обычно соответствует всей последовательности эпитопа или частям нежелательного эпитопа антитела. Пептиды, применяемые в настоящем изобретении, могут быть дополнительно оптимизированы путем замены одного, двух или до четырех аминокислотных положений, что позволяет, например, модулировать аффинность связывания с нежелательным антителом, которое необходимо истощить. Такие стратегии замены одной или множества аминокислот, которые могут обеспечивать "мимотопы" с повышенной аффинностью связывания, известны в данной области техники и были ранее разработаны с применением стратегий фагового дисплея или пептидных микрочипов (см., например, примечание по применению "T PEPPERMAP® Full Substitution Scan of HA and M13 Epitopes", компании PEPPERPRINT GmbH, Гейдельберг, Германия). Другими словами,

пептиды, применяемые в настоящем изобретении, не обязательно должны быть полностью идентичными последовательностям нативных эпитопов нежелательных антител.

Обычно пептиды, применяемые в соединении по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а, или Р_б, или Р₁, или Р₂), состоят из одной или более из 20 аминокислот, обычно присутствующих в белках млекопитающих. Кроме того, набор аминокислот, применяемых в пептидах, может быть расширен до посттрансляционно модифицированных аминокислот, например, влияющие на антигенность белков, такие как посттрансляционные модификации, в частности окислительные посттрансляционные модификации (см., например, Ryan 2014) или модификации пептидного остова (см., например, Müller 2018), или неприродные аминокислоты (см., например, Meister et al 2018). Такие модификации также могут быть применены в пептидах, например, для адаптации связывающего взаимодействия и специфичности между пептидом и вариабельной областью нежелательного антитела. В частности, эпитопы (и, следовательно, пептиды, применяемые в соединении по настоящему изобретению) также могут содержать цитруллин, например, при аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, путем внесения модификаций в пептидную последовательность можно снизить склонность к связыванию с молекулой HLA (человеческий лейкоцитарный антиген), можно улучшить стабильность и физико-химические характеристики или повысить аффинность к нежелательному антителу.

Во многих случаях нежелательное антитело, которое должно быть истощено, является олиго- или поликлональным (например, аутоантитела, ADA или аллоантитела обычно являются поли- или олигоклональными), что подразумевает, что эпитоп нежелательного (поликлонального) антитела покрывает большую эпитопную область молекулы-мишени. Для адаптирования к такой ситуации, соединение по настоящему изобретению может содержать смесь двух или нескольких эпитопных пептидов (другими словами: пептидов, связывающихся с антителами, или пептидов, связывающихся с паратопами), тем самым позволяя адаптироваться к поликлональности или олигоклональности нежелательного антитела.

Такие полиэпитопные соединения по настоящему изобретению могут эффективно истощать нежелательные антитела и более часто эффективны, чем моноэпитопные соединения, в случае, если эпитоп нежелательного антитела выходит за пределы более крупных участков аминокислотной последовательности.

Преимущественно чтобы пептиды, применяемые для соединения по настоящему изобретению, были сконструированы таким образом, чтобы они специфически

распознавались вариабельной областью нежелательных антител, подлежащих истощению. Последовательности пептидов, применяемых в настоящем изобретении, могут, например, могут быть выбраны путем применения способов точного картирования эпитопов (то есть обходов эпитопов, картирования делеций пептидов, сканирования аминокислотных замен с применением массивов пептидов, таких как описанные в публикациях Carter et al 2004 и Hansen et al 2013) на нежелательных антителах.

Предпочтительно пептид, применяемый для соединения по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а или Р_б), содержит эпитоп или часть эпитопа (например, по меньшей мере две, предпочтительно по меньшей мере три, более предпочтительно по меньшей мере четыре, даже более предпочтительно по меньшей мере пять, даже еще более предпочтительно по меньшей мере шесть, и особенно предпочтительно по меньшей мере семь или даже по меньшей мере восемь аминокислот) одного из следующих антигенов (участвующих в аутоиммунных заболеваниях), идентифицированных кодом доступа UniProt:

P01023, A8K2U0, P49588, Q5J TZ9, O95477, Q8IZY2, P08183, P33527, O15438, Q96IU4, P00519, P42684, Q9BYF1, P22303, Q99798, P68133, P60709, P63261, P12814, O43707, P61158, Q13705, P37023, O75077, Q9UKQ2, Q76LX8, Q6ZMM2, P35611, P07327, P00325, P35348, P25100, P08588, P07550, P25098, P35626, P30566, P43652, P02771, Q5U5Z8, Q15109, P35573, Q9UL18, Q9UKV8, O00468, P01019, P30556, Q09666, P02765, O43918, Q9Y6K8, Q02952, P14550, P15121, O95154, P02768, P00352, P49189, Q9UM73, P09923, P05187, P03971, P49418, P03950, Q9BY76, Q15327, P15144, P04083, P50995, P07355, Q3ZCQ2, P12429, P09525, P08758, P08133, O76027, Q13367, P27695, Q9BZZ5, P02647, P04114, P02749, P05067, P29972, P55087, Q8N726, P05089, Q9UNA1, P52566, Q99819, Q15052, P07306, P04424, P08243, Q9BXN1, P15336, P13637, P05026, P98194, P20648, P51164, P06576, P48047, P54252, Q8WXX7, P01185, P25311, Q9H6S1, P61769, Q13072, O75531, Q99728, P10415, P41182, P11274, O14503, Q93088, O00499, O15392, P35226, P12643, P18075, Q8N8U9, Q13873, P17213, Q9NP55, Q96DR5, Q8TDL5, P15056, Q7Z569, P38398, P51587, Q58F21, Q8IWQ3, Q8NE79, Q9Y224, Q13901, P02745, P01024, P00915, P00918, P07451, O00555, Q00975, Q9NY47, Q9Y698, Q8TC20, Q05682, P27482, P27797, P27824, P04632, P52907, P42574, Q14790, P31415, P41180, P20810, O15446, P04040, Q9NTU7, Q5M9N0, Q3V6T2, P10147, P13501, P20248, P14635, P24385, Q8ND76, P51681, P49368, P48643, P50990, Q9NZQ7, P28906, P16671, P04234, P15529, P08174, P13987, P01732, P21926, P30305, P12830, P55291, P22223, P55283, P06493, P42771, P51861, Q01850, Q9H211, P13688, P06731, Q9UNI1, P49450, P07199, Q03188, Q02224, P49454, Q9H3R5, Q92674, Q6IPU0, Q7L2Z9, A8MT69, Q5JTW2, P00751, P08603, Q03591, P36980,

Q02985, Q9P2M7, O95992, Q14839, P10645, P36222, Q15782, Q9UKJ5, Q9Y259, P11229, P08172, P20309, P08173, P08912, P02708, Q9UGM1, P11230, Q8NCH0, Q99828, O75339, Q14011, Q07065, P12277, Q96MX0, P06732, A8K7I4, O95832, O75508, P30622, Q96KN2, Q12860, Q02246, Q8IWV2, O94779, Q9UQ52, P78357, Q9UHC6, Q7Z7A1, P38432, Q5TAT6, Q9UMD9, P02452, Q01955, P29400, Q14031, P12111, Q02388, Q9Y215, P49747, Q14019, P00450, P16870, Q8TCG5, P17927, Q9NS37, Q9UJA2, P02741, P02511, P53674, O95825, O75390, Q9Y600, P04141, P09919, P0DML2, Q14406, Q6UVK1, Q01459, Q9GZU7, P16410, P35222, P53634, P07339, P08311, Q14247, O60494, Q14999, Q86UP6, P61073, P05108, P05093, P04798, P05177, P08686, P11509, P20813, P33261, P11712, P10635, P05181, P08684, Q8N907, P09172, P43146, P07585, P20711, Q16832, Q9NR30, O00571, Q86XP3, Q9NY93, O75398, P35659, P17661, Q96SL1, O94907, P10515, P09622, P36957, P24855, Q8NFT8, O00429, Q8N608, P27487, P42658, Q14195, Q9BPU6, P21728, P14416, Q08554, Q02487, Q14574, Q02413, Q14126, P32926, Q86SJ6, P15924, Q03001, Q9NRD8, Q05923, O75923, O95905, Q9NTX5, Q16610, O43854, P25101, Q15075, P68104, O00418, O95967, P01133, P00533, P20042, P38919, Q04637, P08246, Q12926, Q14576, P26378, P15502, P19622, P06733, P09104, P22413, O43768, P11171, P16422, P07099, P34913, P01588, P11678, P58107, P04626, Q96RT1, Q8IUD2, Q14264, P10768, P03372, Q9Y603, Q92817, Q9Y3B2, Q01780, Q13868, Q9NQ T5, Q9NPD3, Q9NQ T4, Q5RKV6, Q15024, Q96B26, Q06265, P15311, P00488, P08709, P00451, P00740, P15090, Q14320, P48023, P49327, Q8TES7, P22087, P35555, Q75N90, P09467, P12319, O75015, O75636, Q7L513, P02675, P11362, P62942, Q9UIM3, P20930, Q14315, O75955, Q14254, O43155, P35916, P02751, Q04609, P01225, Q12841, O95954, P02794, P02792, P09958, P35637, P51114, Q9UM11, P35575, O95166, P60520, Q9UBS5, O75899, Q99259, Q05329, Q13065, P22466, Q14376, P04406, P41250, P01350, P15976, P50440, P02774, P01275, Q8N6F7, P23434, P55107, P50395, P56159, Q9UJY5, P01241, P01286, Q9UBU3, P09681, O14908, P29033, Q9NS71, Q6ZMI3, P23415, P15104, Q6IB77, P49915, Q13823, P01148, P30968, Q92805, Q08379, Q08378, Q13439, A6NI86, A8MQT2, Q14789, P07359, P55259, P40197, Q9HCN6, P14770, Q9NQX3, P06744, Q13098, P24298, P18283, P42261, P42262, P42263, P48058, O43424, P39086, Q13002, Q16478, Q05586, Q12879, Q13224, Q4V328, Q13255, P41594, P28799, P07492, P08263, P21266, P78417, P09211, Q00403, P35269, P25092, P08236, P02724, P07305, P16104, O75367, P84243, P12081, Q96D42, P68871, Q13547, Q92769, O15379, P56524, Q9UQL6, P19113, Q9UBI9, P51858, Q00341, Q9NRV9, O00291, O75146, P54198, P16402, P58876, P62805, P19367, P09429, P26583, P04035, Q01581, P54868, P05114, P05204, Q14541, P09651, P22626, Q99729, Q14103, P52597, P31943, P31942, P61978, P14866, Q8WVV9, Q9NSC5, Q99714, Q7Z5P4, P14060, P08238, P14625, P0DMV8, P0DMV9,

P34932, P11021, P11142, P04792, Q12988, P10809, Q92598, P08908, Q13639, Q9Y4L1, P10997, Q05084, Q9UMF0, O75874, Q5TF58, Q16666, Q9BYX4, P01563, P01574, P01579, Q9NWB7, P05019, P08069, P01344, Q9NZI8, Q9Y6M1, O00425, P11717, P18065, P17936, P01876, P01877, P01854, P01857, P01859, P01860, P01861, A6NGN9, Q8N6C5, P22301, Q13651, Q08334, Q14005, Q16552, Q96PD4, Q14116, P01583, P01584, P14778, P60568, Q9GZX6, P08700, P05112, P05231, P40189, Q96LU5, Q9NV31, P29218, O14732, P12268, Q9NQS7, P01308, Q96T92, P06213, P46940, Q14653, Q13568, P35568, P17301, P08514, P23229, P20701, P11215, P05107, P05106, P16144, Q14643, Q9Y6Y0, O60674, P17275, Q15046, P16389, P22459, Q9UK17, Q9NZI2, Q9NS61, P78508, P48050, P51787, O43525, Q8N5I3, Q6PI47, P35968, Q9Y4F3, Q96Q89, P43626, P43628, Q5JT82, Q53G59, Q8IXQ5, Q9UKR3, P03952, P26715, P26717, Q13241, P13645, P02533, P19012, P08779, Q04695, P05783, P08727, P12035, Q8N1N4, P05787, Q9NSB2, O15230, P11047, P13473, Q14739, P31025, P13796, P07195, P01130, Q9Y2U8, P09382, P05162, P17931, Q08380, Q3ZCW2, O95970, Q5TDP6, P22888, P49917, P07098, P02545, P20700, Q03252, P61968, P29536, P08519, Q07954, P98164, O75096, Q8TF66, Q32MZ4, Q8ND56, Q9Y4Z0, P02788, Q17RY6, P20645, Q8NHW3, P20916, P43358, O15479, O60732, Q9H0U3, P46821, P11137, Q16584, O43318, P45984, Q16644, P21941, O00339, P56270, P02144, Q9UIS9, P11226, P02686, Q01726, P32245, Q8IVS2, Q99705, Q969V1, Q8TDD5, Q8NE86, P40925, Q00987, O00255, P50579, P46013, Q16655, P03956, P45452, P08253, P09237, P14780, Q13201, Q13875, Q16653, Q13724, Q14149, Q9UBU8, O00566, Q99547, P40238, P05164, Q00013, Q9NZW5, P25189, P22897, Q9Y605, P82909, P43246, P52701, Q13421, P26038, Q9UJ68, P26927, Q13043, Q04912, Q9NZJ7, Q86UE4, P15941, Q8WXI7, O15146, Q9UIF7, P10242, P01106, Q99417, P12524, Q8N699, P12882, P35580, P35749, Q9UKX3, Q7Z406, Q9Y2K3, Q9UKX2, P11055, Q9Y623, P13533, P12883, A7E2Y1, P13535, P35579, B0I1T2, P54296, Q14CX7, E9PAV3, Q13765, Q8WY41, Q96I59, Q9UBB6, Q9UHB4, Q00604, P28331, P20929, P07196, P07197, Q8NG66, Q8TD19, O60524, O94856, P01138, Q8N4C6, P30414, P59047, Q8N427, Q13253, Q15155, P29475, P51513, Q9UNW9, P55786, O60500, P06748, P01160, P17342, P01303, Q9Y5X4, Q8IXM6, Q9ULB1, Q9HDB5, Q9Y4C0, Q9NXX6, P04629, Q16620, Q16288, Q02818, P80303, Q14980, P49790, Q8TEM1, O15504, Q14990, Q5BJF6, Q9ULJ1, Q6UX06, P78380, P41143, P35372, Q9P0S3, Q92791, Q9UQ80, Q13310, Q9UM07, Q7Z2X7, Q5JRK9, Q96GU1, Q13177, Q99497, P09874, P40424, Q15154, P12004, P29120, Q8WUM4, O95263, O76083, P16234, P09619, O00330, P30101, Q8N165, O00151, Q5T2W1, P16284, P02776, P10720, P35080, P18669, P00558, O95394, P35232, Q99623, Q9BVI0, Q92576, O43175, P11309, O75364, Q9Y446, P04054, Q13018, P16885, Q15149, Q9H7P9, P40967, P29590, Q01453, Q9NR77, P54277, P16233, P54317, Q8ND90, Q9UL42, P00491, Q9H9Y6,

O14802, Q99575, P16435, Q15063, Q01851, Q12837, Q15181, P62937, O60437, P35813, P01298, Q9HAZ2, P32119, Q13162, P30041, P13727, Q92954, P17612, P17252, P01236, P04553, P04554, O60678, P04070, Q9UNN8, P54821, Q99811, P07477, P24158, Q9BXM0, O43653, O75475, P20618, P40306, P49721, P28074, P28062, P28065, P61289, Q6PGN9, P26599, Q8WV60, P01270, P06454, Q06124, Q9Y2R2, P08575, Q12913, Q16849, Q92932, Q86Y79, Q9UHX1, P20472, Q9BRP8, P51153, Q9UI14, Q15276, P63244, Q92878, Q06609, P04049, Q15311, Q9UKM9, Q14498, P38159, P10745, Q06330, P53805, O95199, Q9P258, P35243, P46063, P05451, Q8IX06, P57771, P08100, P12271, O60930, O00584, Q9ULK6, Q99942, Q9UBF6, P13489, O75116, Q01973, P15927, Q9Y2J0, Q9UNE2, Q02878, P05388, P05386, P05387, Q9BUL9, P78346, P78345, P62277, P60866, O75676, O43159, Q15404, O00442, Q92541, Q9NQC3, Q9Y265, Q9Y230, P48443, P21817, Q92736, P31151, P04271, P0DJI8, P0DJI9, P10523, P49591, O43290, Q99590, Q8WTV0, Q14108, P13521, P05408, Q14524, Q9BWW7, P34741, Q86SQ7, Q9UDX4, Q13228, P16109, P04279, Q9HC62, P49908, Q9HD40, P01009, P05543, P30740, P29508, P48594, P35237, P05121, P07093, P05155, Q9BYW2, Q7Z333, Q8N474, Q9BWM7, Q99961, O15266, O60902, Q9NYZ4, Q9Y336, Q9H0K1, Q14190, Q13239, Q14493, Q9H0C2, P12235, P05141, Q9H2B4, O43511, P11168, Q8IWU4, O00400, P08195, Q8IWA5, P48751, Q9Y6R1, Q9BRV3, Q92911, P37840, O76070, P08621, P09012, P14678, P09234, P62314, P62316, P62318, P62304, P62306, P62308, P63162, O14512, P00441, P04179, Q9BQB4, O00570, P56693, P35716, O15370, O60248, Q9UN79, O95416, Q9H6I2, P35713, P48431, Q9Y651, P41225, O94993, Q06945, P35711, P35712, Q9BT81, P57073, P48436, P08047, P23497, Q13342, Q9H930, Q15506, Q8N0X2, P00995, P16150, O43791, P10451, Q8TCT8, Q8TCT7, Q8TCT6, Q13813, Q13501, P10124, P61011, O76094, Q05066, P05455, O43805, P61278, Q13586, Q9P246, P31948, P49842, P16949, Q7Z7C7, Q13033, O75558, P61266, Q13190, Q8IWZ8, Q9Y2Z0, Q8IWU6, P63165, P61956, P17600, P08247, P21579, P37837, Q15633, Q13148, P26639, Q9NYW0, P20226, O60806, P24557, P17987, O60522, O14746, P02787, P05549, Q92734, P10646, P02786, P01266, P01137, P21980, Q08188, P49221, P07204, P40225, P10827, P10828, Q9UPZ6, P31483, P29401, Q9Y490, O60602, Q8TDI7, P17152, P42167, P42166, P01375, O00300, P43489, P19237, P48788, P19429, P13805, P45379, P45378, P09430, Q8NDV7, P11387, Q969P6, P11388, Q13472, O95985, P04637, Q9H3D4, O15350, P60174, P09493, P07202, P12270, P56180, O43280, Q92519, Q96RU7, P19474, O15164, Q9UPN9, Q6AZZ1, P10155, P48995, Q13507, Q7Z4N2, Q7Z2W7, Q9HBA0, Q9BZW7, P01222, P16473, Q9H2G4, Q14166, Q8WZ42, P02766, P07437, O00294, Q15672, Q9P2K2, Q86VQ3, Q6A555, P14679, Q9BZF9, Q13404, Q14139, O95155, P11441, Q9UMX0, P17480, P09936, P15374, Q9Y3C8, P19224, P16662, P07911, Q8TCY9, Q9Y6N9, Q13107, P63027, Q15836, P18206, P55072, P21796,

P08670, P04275, O75083, Q14191, P98170, Q13426, P13010, P12956, P67809, Q9Y2T7, O43829, Q13105, Q15915, O95409, Q8N9L1, Q9UDV7, Q9Y3S2, Q9UL40, Q14966, Q9H0M5, Q9Y5V0, Q96C28, Q9H5H4.

В другом предпочтительном варианте пептид, применяемый для соединения по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а или Р_б), содержит эпитоп или часть эпитопа (например, по меньшей мере две, предпочтительно по меньшей мере три, более предпочтительно по меньшей мере четыре, даже более предпочтительно по меньшей мере пять, даже еще более предпочтительно по меньшей мере шесть, особенно предпочтительно по меньшей мере семь или даже по меньшей мере восемь аминокислот) одного из следующих антигенов гистосовместимости, идентифицированных кодом доступа UniProt:

P04233, O15523, O14602, Q30201, P01891, P01892, P04439, P05534, P10314, P10316, P13746, P16188, P16189, P16190, P18462, P30443, P30447, P30450, P30453, P30455, P30456, P30457, P30459, P30512, Q09160, P01889, P03989, P10319, P18463, P18464, P18465, P30460, P30461, P30462, P30464, P30466, P30475, P30479, P30480, P30481, P30483, P30484, P30485, P30486, P30487, P30488, P30490, P30491, P30492, P30493, P30495, P30498, P30685, Q04826, Q29718, Q29836, Q29940, Q31610, Q31612, Q95365, P04222, P10321, P30499, P30501, P30504, P30505, P30508, P30510, Q07000, Q29865, Q29960, Q29963, Q95604, Q9TNN7, P28067, P28068, P06340, P13765, P20036, P04440, P01909, P01906, P01920, P05538, P01903, P01911, P01912, P04229, P13760, P13761, P20039, Q29974, Q30134, Q30167, Q5Y7A7, Q95IE3, Q9GIY3, Q9TQE0, P79483, P13762, Q30154, P13747, P30511, P17693, Q9BY66, Q29983, Q29980, P22090, Q03519, O14607, P08048.

В другом предпочтительном варианте пептид, применяемый для соединения по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а или Р_б), содержит эпитоп или часть эпитопа (например, по меньшей мере две, предпочтительно по меньшей мере три, более предпочтительно по меньшей мере четыре, даже более предпочтительно по меньшей мере пять, даже еще более предпочтительно по меньшей мере шесть, особенно предпочтительно по меньшей мере семь или даже по меньшей мере восемь аминокислот) AAV-антигена (такого как капсидный белок AAV, см., например, пример 10), в частности, где AAV представляет собой один из AAV-8, AAV-9, AAV-6, AAV-2 или AAV-5, или одного из следующих антигенов векторов доставки генов, идентифицированных кодом доступа UniProt:

A9RAI0, B5SUY7, O41855, O56137, O56139, P03135, P04133, P04882, P08362, P10269, P12538, P69353, Q5Y9B2, Q5Y9B4, Q65311, Q6JC40, Q6VGT5, Q8JQF8, Q8JQG0, Q98654, Q9WBP8, Q9YIJ1, где предпочтительно пептид содержит последовательность

капсидного белка AAV-8 LQQQNT (SEQ ID NO: 18), TTTGQNNNS (SEQ ID NO: 19) или GTANTQ (SEQ ID NO: 20).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления пептид, применяемый для соединения по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а или Р_б), содержит эпитоп или часть эпитопа (например, по меньшей мере две, предпочтительно по меньшей мере три, более предпочтительно по меньшей мере четыре, даже более предпочтительно по меньшей мере пять, даже еще более предпочтительно по меньшей мере шесть, особенно предпочтительно по меньшей мере семь или даже по меньшей мере восемь аминокислот) AAV-антигена (такого как капсидный белок AAV, см., например, пример 10), в частности, где AAV представляет собой один из AAV-8, AAV-9, AAV-6, AAV-2 или AAV-5, или одного из следующих антигенов векторов доставки генов, идентифицированных кодом доступа UniProt:

A9RAI0, B5SUY7, O41855, O56137, O56139, P03135, P04133, P04882, P08362, P10269, P12538, P69353, Q5Y9B2, Q5Y9B4, Q65311, Q6JC40, Q6VGT5, Q8JQF8, Q8JQG0, Q98654, Q9WBP8, Q9YIJ1; предпочтительно где пептид содержит последовательность капсидного белка AAV-8 LQQQNT (SEQ ID NO: 18), TTTGQNNNS (SEQ ID NO: 19) или GTANTQ (SEQ ID NO: 20).

Еще в одном предпочтительном варианте пептид, применяемый для соединения по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а или Р_б), содержит эпитоп или часть эпитопа (например, по меньшей мере две, предпочтительно по меньшей мере три, более предпочтительно по меньшей мере четыре, еще более предпочтительно по меньшей мере пять, еще более предпочтительно по меньшей мере шесть, особенно предпочтительно по меньшей мере семь или даже по меньшей мере восемь аминокислот) одного из следующих антигенов лекарственных средств/активных агентов, указанных в таблице 2:

Лекарственное средство/Активный агент	Последовательность доступна в	Международное непатентованное наименование (INN)	Типичный рецептурный продукт
Абциксимаб	DrugBank	Да	
Адалimumаб	DrugBank	Да	
Афлиберцепт	DrugBank	Да	
Агалзидаза бета	DrugBank	Да	
Альбиглутид	DrugBank	Да	
Альбутрепенонаког альфа	DrugBank	Да	

Альдеслейкин	DrugBank	Да	
Альглюкозидаза альфа	DrugBank	Да	
Анакинра	DrugBank	Да	
Асфотаза альфа	DrugBank	Да	
Атацицепт	DrugBank	Да	
Атезолизумаб	DrugBank	Да	
Бекаплермин	DrugBank	Да	
Белатацепт	DrugBank	Да	
Бевацизумаб	DrugBank	Да	
Церлипоназа альфа	DrugBank	Да	
Цетуксимаб	DrugBank	Да	
Хориогонадотропин альфа	DrugBank	Да	
Денилейкин дифтитокс	DrugBank	Да	
Дулаглутид	DrugBank	Да	
Элапегадемас	DrugBank	Да	
Элосульфаза альфа	DrugBank	Да	
Эмицизумаб	DrugBank	Да	
Эптаког альфа	DrugBank	Да	
Эренумаб	DrugBank	Да	
Этанерцепт	DrugBank	Да	
Филграстим	DrugBank	Да	
Галсульфаза	DrugBank	Да	
Ибритумомаб тиуксетан	DrugBank	Да	
Идаруцизумаб	DrugBank	Да	
Идурсульфаза	DrugBank	Да	
интерферон альфа-2b	DrugBank	Да	
интерферон альфакон-1	DrugBank	Да	
Ипилимумаб	DrugBank	Да	
Иксекизумаб	DrugBank	Да	
Ларонидаза	DrugBank	Да	
Лутропин альфа	DrugBank	Да	
Меказермин	DrugBank	Да	
Метрелептин	DrugBank	Да	

Офатумумаб	DrugBank	Да	
Омализумаб	DrugBank	Да	
Опортузумаб монатокс	DrugBank	Да	
Опрелвекин	DrugBank	Да	
Палифермин	DrugBank	Да	
Пегадемаза	DrugBank	Да	
Пеглотиказа	DrugBank	Да	
Расбуриказа	DrugBank	Да	
Рилонацепт	DrugBank	Да	
Ритуксимаб	DrugBank	Да	
Ромиплостим	DrugBank	Да	
Себелипаза альфа	DrugBank	Да	
Таграксофусп	DrugBank	Да	
Тасонермин	DrugBank	Да	
Тиротропин альфа	DrugBank	Да	
Трастузумаб	DrugBank	Да	
Туроктоког альфа	DrugBank	Да	
Ингибитор альфа-1- протеиназы	DrugBank		Aralast NP (Араласт НП)
Антигемофильный фактор человека	DrugBank		Hemofil M (Гемофил М)
Дротрекогин альфа	DrugBank		Xigris (Зигрис)
Эритропоэтин	DrugBank		Abseamed (Абсемад)
Фоллитропин	DrugBank		Bemfola (Бемафола)
Интерферон альфа-1	DrugBank		MultiferonT (МультиферонТ)
Интерферон альфа-10	DrugBank		MultiferonT (МультиферонТ)
Интерферон альфа-14	DrugBank		MultiferonT (МультиферонТ)
Интерферон альфа-2	DrugBank		MultiferonT (МультиферонТ)

Интерферон альфа-21	DrugBank		MultiferonT (МультиферонТ)
Интерферон альфа-8	DrugBank		MultiferonT (МультиферонТ)
Интерферон бета-1a	DrugBank		Avonex (Авонекс)
Интерферон гамма-1b	DrugBank		Actimmune (Актиммун)
Соматотропин	DrugBank		Gentropin (Гентропин)
Корифоллитропин альфа	KEGG	Да	
Эфмороктоког альфа	KEGG	Да	
Эфтренонаког альфа	KEGG	Да	
Эволокумаб	KEGG	Да	
Натализумаб	KEGG	Да	
Талиглюцераза альфа	KEGG	Да	
Тепротумумаб	KEGG	Да	
Велманаза альфа	UniProt O00754	Да	
Фактор XIII (альфа- и бета-цепи)	UniProt P00488 и P05160		Corifact
E.coli аспарагиназа	UniProt P00805		Elspar
Антитромбин III	UniProt P01008	Да	
Фактор роста нервов бета (NGF)	UniProt P01138		
Гормон парашитовидной железы	UniProt P01270	Да	
инсулин	UniProt P01308	Да	
Альглюцераза	UniProt P04062	Да	
Фактор фон Виллебранда человека	UniProt P04275		Humate-P (Гумат П)
Ингибитор протеазы плазмы С1	UniProt P05155		BerinerT (Беринерт)
Фактор роста	UniProt P09038		

фибробластов 2 (FGF2)			
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	UniProt P09919		
Сфингомиелин фосфодиэстераза	UniProt P17405		
Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)	UniProt P23560		
Нейротрофический фактор, полученный из линии глиальных клеток (GDNF)	UniProt P39905		

DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>); KEGG: Киотская энциклопедия генов и геномов (<https://www.genome.jp/kegg/>).

Соответствующие регистрационные номера баз данных DrugBank и KEGG приведены ниже в Таблице 3 (версии баз данных DrugBank и KEGG по состоянию на 20 марта 2019 г.):

Ферменты	
DB00058	Ингибитор альфа-1-протеиназы
DB00088	Цередаза/Альглюцераза
DB00053	Имиглюцераза/Церезим
D09675 (KEGG)	Талиглюцераза альфа
DB00061	Пегадемаза дезаминаза крупного рогатого скота
DB00103	Агалзидаза бета Фабри
DB01272	Альглюкозидаза альфа Помпе
DB00090	Ларонидаза α -L-идуронидаза, синдром Гурлера, мукополисахаридоз I
DB01271	идурсульфаза идуронат-2-сульфатаза M, синдром Гунтера, мукополисахаридоз II
DB09051	Элосульфаза альфа N-Ацетилгалактозамин-6 сульфатаза, болезнь Моркио, мукополисахаридоз IVA

DB01279	Галсульфаза N-Ацетилгалактозамин-4 сульфатаза, синдром Марото-Лами, мукополисахаридоз VI
DB11563	Себелипаза альфа лизосомная кислая липаза Вольмана, дефицит лизосомной кислой липазы
DB13173	Церлипоназа альфа, болезнь Баттена
DB11563	Себелипаза альфа, дефицит лизосомной кислой липазы
DB09105	Асфотаза альфа, Перинатальная/младенческая и ювенильная гипофосфатазия (HPP)
DB14712	Элапегадемаза, Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД)
D10820 (KEGG)	Олипудаза альфа, болезнь Ниманна-Пика
D11024	Велманаза альфа (альфа-маннозидоз)
DB00049	Расбуриказа (Elitec) уратоксидаза
DB09208	Пеглотиказа (прокиноподобная уриказа)
Коагуляционные факторы	
DB09109	Туроктоког альфа (модифицированный FVIII)
DB00055	Дротрекогин альфа активированный белок C человека
DB13923	Эмицизумаб имитирует FVIII
DB00036	Фактор свертывания крови VIIa
DB00025	Антигемофильный фактор
DB13133	Фактор фон Виллебранда человека (Вовенди)
D10831 (KEGG)	Сусоктоког альфа
DB00025	Рекомбинантный человеческий FVIII
DB13152	Фактор свертывания крови IX человека
Цитокины	
DB00038	Опрелвекин (рекомбинантный IL11)
DB00041	Алдеслейкин (IL2)
DB06372	Рилонацепт (ингибитор ИЛ1)
DB00026	Анакинра (IL1Ra)
DB00004	Денилейкин дифтитокс
DB00060	Интерферон бета-1a
DB05258	Интерферон альфа
DB00105	Интерферон альфа-2b
DB00069	Интерферон альфакон 1

DB00033	Интерферон гамма-1b
DB00034	Интерферон альфа-2a, рекомбинантный
Гормоны	
DB00024	Тиротропин альфа
DB00097	Хориогонадотропин альфа
DB00066	Фоллитропин
DB00044	Лутропин альфа
DB00052	Соматотропин
DB09043	Агонист глюкагоноподобного пептида-1 альбиглутид (GLP-1)
DB09046	Метрелептин (гомолог лептина)
D08895 (KEGG)	Корифоллитропин альфа
Факторы роста	
DB00099	Филграстим (G-CSF)
DB01277	Меказермин
DB00039	Палифермин
DB00102	Бекаплермин (PDGF)
DB00039	Палифермин (KGF)
DB11626	Тасонермин (TGF альфа)
Слитые белки	
DB08885	Афлиберцепт (слияние VEGF-R с Fc)
DB06372	Рилонацепт (слияние IL-1Rc Fc)
DB05332	Ромиплостим (слияние димера Fc-реп [пептитело], связывание рекомбинантного тромбопоэтина)
DB14731	Таграксосусп (усеченный дифтерийный токсин, конъюгированный с IL-3)
DB01281	Абатацепт (слияние петель Fc с CTLA-4)
D10830 (KEGG)	Эфмороктоког альфа (слияние FVIII с Fc)
D10522 (KEGG)	Эфтренонаког альфа (слияние человеческого фактора IX (FIX) с Fc)
DB06372	Рилонацепт (слияние IL-1R и IL-1R с протеином Fc)
DB14731	Таграксосусп (усеченный дифтерийный токсин, конъюгированный с IL-3)
DB06681	Белатацепт (слияние CTLA-4 с Fc)
DB06399	Атацицепт (внеклеточная часть TACI, связывающая лиганд)

DB09043	Слитый агонист рецептора GLP-1 с альбумином
DB13884	Альбутрепенонаког альфа, слияние рекомбинантного фактора IX с альбумином (Идельвион)
DB08885	Афлиберцепт, слияние VEGFR с Fc (Зальтрап)
DB09045	Дулаглутид, слияние агониста глюкагоноподобного пептида-1 с Fc (Трулисити)
DB06681	Белатасепт слияние CTLA-4 с Fc (Нулоджикс)
DB08885	Афлиберцепт, слияние VEGFR с Fc (Эйлеа)
DB00005	Этанерцепт Fc слияние (слияние TNFR с Fc)
D10830 (KEGG)	Эфмороктоког альфа, рекомбинантная молекула, слияние фактора VIII и Fc, Элокта
D10522 (KEGG)	Эфтренонаког альфа, рекомбинантная молекула, слияние фактора IX и Fc (Альпроликс)
DB09105	Асфотаза альфа, слияние Fc и фермента асфотаза-альфа (Стрензик)
Терапевтические МАТ	
D06886 (KEGG)	Натализумаб
DB00073	Ритуксимаб
DB00051	Адалимумаб/Хумира
DB06186	Ипилимумаб
DB00072	Герцептин/Трастузумаб
DB00112	Авастин/Бевацизумаб
DB00005	Этанерцепт (Энбрел)
D10557 (KEGG)	Эволокумаб
DB11569	Иксекизумаб (huIgG4 к интерлейкину-17A)
DB00043	Омализумаб
D09680 (KEGG)	Тепротумумаб
Фрагменты антител и производные	
DB09264	Идаруцизумаб (Fab)
DB00002	Цетуксимаб рецептор эпидермального фактора роста, связывающий Fc
DB05319	Опортузумаб монатокс scFv-слияние токсина
DB00078	Ибритумомаб (мышинный IgG1 каппа) тиуксетан
DB00054	Абциксимаб (химерные МАТ человека и мыши)

DB00073	Ритуксимаб (IgG1 каппа человека)
DB06650	Офатумумаб (IgG человека)
DB14039	Эренумаб (антагонист рецептора кальцитонина-ген-родственного пептида [CGRPR] мигрени)
DB13923	Эмицизумаб (имитирует функцию фактора свертывания крови VIII)
DB11595	Атезолизумаб (сконструированное с помощью Fc, человеческое моноклональное антитело, распознающее PD-L1)
DB09264	Идаруцизумаб - Fab (инактивирует антикоагулянт дабигатран)

Лекарственные средства/активные агенты, к которым может применяться настоящее изобретение (т.е. лекарственные средства/активные агенты, приводящие к появлению нежелательных антител, которые могут быть истощены соединением по настоящему изобретению), также описаны, например, в публикации Spiess et al 2015 и Runcie et al 2018. Они также могут представлять собой scFv, Fab2, Fab3, Bis-scFv, дивалентное минитело, диатело, триатело или тетратело. Кроме того, такие лекарственные средства/активные агенты могут представлять собой молекулу аффитина (банк данных структуры белков: 1LP1), аффимер (банк данных структуры белков: 1NB5), молекулу аффитина (банк данных структуры белков: 4CJ2), молекулу антикалина (банк данных структуры белков: 4GH7), молекулу атримера (банк данных структуры белков: 1TN3), финомер (банк данных структуры белков: 1M27), белок, содержащий повторы броненосцев (банк данных структуры белков: 4DB9), ингибитор домена Кунитца (банк данных структуры белков: 1ZR0), молекула ноттина (банк данных структуры белков: 2IT7), сконструированный белок с анкириновым повтором (банк данных структуры белков: 2Q4J); версия банка данных структуры белков (PDB) по состоянию на 20 марта 2019 г. Например, в WO 2017/220569 A1, WO 2017/087589 A2, США 82100547 и EP 1697421 A2 раскрыты другие подходящие лекарственные средства/активные агенты (в частности, их SEQ ID NO: 1). Как указано выше, пептид, применяемый для соединения по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а или Р_б), может содержать эпитоп или часть эпитопа (например, по меньшей мере две, предпочтительно по меньшей мере три, более предпочтительно по меньшей мере четыре, даже более предпочтительно по меньшей мере пять, даже еще более предпочтительно по меньшей мере шесть, особенно предпочтительно по меньшей мере семь или даже по меньшей мере восемь аминокислот)

аминокислотных последовательностей любого из лекарственных средств/активных агентов, раскрытых в вышеупомянутых источниках.

Также весьма предпочтительно чтобы пептиды, применяемые для соединения по настоящему изобретению, не связывались с какой-либо молекулой HLA класса I или HLA класса II (т.е. субъекта, подлежащего лечению, например, человека), чтобы предотвратить презентацию и стимуляцию через Т-клеточный рецептор *in vivo* и тем самым вызвать иммунную реакцию. Обычно нежелательно вовлекать какую-либо подавляющую (или стимулирующую) Т-клеточную реакцию в отличие от подходов к антиген-специфической иммунологической толеризации. Таким образом, чтобы в максимально возможной степени избежать активности Т-клеточного эпитопа, пептиды соединения по настоящему изобретению (например, пептид Р или Р_а, или Р_б, или Р₁ или Р₂) предпочтительно соответствуют одному или более из следующих признаков:

- Чтобы уменьшить вероятность связывания пептида, применяемого в соединении по настоящему изобретению, с молекулой HLA класса II или класса I, пептид (например, пептид Р или Р_а, или Р_б, или Р₁ или Р₂) предпочтительно имеет длину от 4 до 8 аминокислот, хотя более короткие или более длинные также являются подходящими.

- Чтобы еще больше снизить вероятность связывания такого пептида с молекулой HLA класса II или класса I, предпочтительно тестировать последовательность пептида-кандидата с помощью алгоритмов прогнозирования связывания HLA, таких как NetMHCII-2.3 (публикация Jensen et al 2018). Предпочтительно пептид (например, пептид Р или Р_а, или Р_б, или Р₁, или Р₂), применяемый в соединении по настоящему изобретению, имеет (прогнозируемое) связывание с HLA (IC₅₀) по меньшей мере 500 нМ. Более предпочтительно связывание HLA (IC₅₀) составляет более 1000 нМ, предпочтительно более 2000 нМ (см., например, Peters et al 2006). Чтобы снизить вероятность связывания HLA класса I, для прогнозирования также можно применять NetMHCpan 4.0 (Jurtz et al 2017).

- Чтобы еще больше снизить вероятность связывания такого пептида с молекулой HLA класса I, пороговое значение процентиля NetMHCpan можно установить на фоновый уровень 10 % в соответствии с данными публикации Koşalolu-Yalçın et al 2018 (PMID: 30377561). Предпочтительно пептид (например, пептид Р или Р_а, или Р_б, или Р₁ или Р₂), применяемый в соединении по настоящему изобретению, таким образом имеет оценочное значение % более 3, предпочтительно более 5, более предпочтительно более 10 в соответствии с алгоритмом NetMHCpan.

- Для дальнейшего снижения вероятности того, что такой пептид связывается с молекулой HLA класса II, полезно выполнять анализы связывания HLA *in vitro*, обычно

применяемые в данной области техники, такие как, например, анализы рефолдинга, iТорiа, анализы восстановления пептидов или анализы на основе массивов пептидов связывания. В качестве альтернативы или в дополнение к этому можно применять аналитику на основе ЖХ/МС, см., например, публикацию Gfeller et al 2016.

Для более сильного снижения титра нежелательных антител предпочтительно чтобы пептиды, применяемые в настоящем изобретении, являются циклическими (см. также пример 4). Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере в одном случае Р представляет собой циклический пептид. Предпочтительно по меньшей мере, в 10 % всех случаев Р представляют собой циклические пептиды, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев Р представляют собой циклические пептиды, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев Р представляют собой циклические пептиды, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев Р представляют собой циклические пептиды, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев Р представляют собой циклические пептиды или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев Р представляют собой циклические пептиды, особенно предпочтительно во всех случаях Р представляют собой циклические пептиды. Для заключения пептидов в циклы доступно несколько общих способов, см., например, Ong et al, 2017. Само собой разумеется, что "циклический пептид" в контексте настоящего описания следует понимать, как сам пептид, подвергающийся заключению в цикл, как, например, раскрыто в публикации Ong et al. (сюда не относятся, например, привитые на циклический каркас с длиной последовательности, превышающей 13 аминокислот). Такие пептиды также могут называться в настоящем документе циклопептидами.

Кроме того, для более сильного снижения титра нежелательных антител по сравнению с количеством применяемого каркаса в предпочтительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению независимо для каждого из пептидных n-меров n равно по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, особенно предпочтительно по меньшей мере 4. Обычно, чтобы избежать сложностей при получении, независимо для каждого из пептидных n-меров n менее 10, предпочтительно менее 9, более предпочтительно менее 8, даже больше предпочтительно менее 7, даже еще более предпочтительно менее 6, особенно предпочтительно менее 5. Для получения преимущества от более высокой авидности за счет дивалентного связывания нежелательного антитела особенно предпочтительно, чтобы для каждого из пептидных n-меров n было равно 2.

Для поливалентного связывания нежелательных антител предпочтительно чтобы димеры или пептидные n-меры были разделены гидрофильным, структурно гибким, иммунологически инертным, нетоксичным и клинически одобренным спейсером, например, (гетеро-)бифункциональный и -трифункциональный полиэтиленгликоль (ПЭГ) спейсеры (например, NHS-ПЭГ-малеимид), представляющие собой широкий спектр цепей ПЭГ, и ПЭГ одобрен FDA (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов). Также подходят альтернативы линкерам ПЭГ, такие как иммунологически инертные и нетоксичные синтетические полимеры или гликаны. Соответственно, в контексте настоящего изобретения спейсер (например, спейсер S) предпочтительно выбран из молекул ПЭГ или гликанов. Например, спейсер, такой как ПЭГ, может быть введен во время получения пептида. Такие спейсеры (например, спейсеры ПЭГ) могут иметь молекулярную массу, например, 10000 Дальтон. Очевидно, что в контексте настоящего изобретения ковалентное связывание каждого пептидного n-мера с биополимерным каркасом через линкер, может быть достигнуто, например, путем связывания линкера непосредственно со спейсером пептидного n-мера (вместо этого, например, от пептида до пептидной n-мера).

Предпочтительно каждый из пептидных n-меров ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно каждый через линкер.

Применяемый в настоящем изобретении линкер может, например, быть выбран из дисульфидных мостиков и молекул ПЭГ.

Согласно дополнительному предпочтительному варианту осуществления соединения по настоящему изобретению независимо в каждом случае R представляет собой R_a или R_b .

Кроме того, предпочтительно, когда в первом пептидном n-мере каждый случай R представляет собой R_a , и во втором пептидном n-мере каждый случай R представляет собой R_b . В качестве альтернативы или в дополнение к этому R_a и/или R_b являются циклическими.

Дивалентное связывание особенно подходит для снижения титров антител. Согласно предпочтительному варианту осуществления

первый пептидный n-мер представляет собой $R_a - S - R_a$, и второй пептидный n-мер представляет собой $R_a - S - R_a$,

первый пептидный n-мер представляет собой $R_a - S - R_a$, и второй пептидный n-мер представляет собой $R_b - S - R_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $R_b - S - R_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $R_b - S - R_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$ или

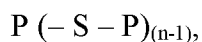
первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$.

Для повышения эффективности, в частности при аутоиммунном заболевании (которое обычно основано на поликлональных антителах, см. выше), в предпочтительном варианте осуществления первый пептидный n-мер отличается от второго пептидного n-мера. По аналогичным причинам предпочтительно пептид P_a отличается от пептида P_b , предпочтительно где пептид P_a и пептид P_b представляют собой два разных эпитопа одного и того же антигена или две разных эпитопных части одного и того же эпитопа.

Особенно, для лучшего направленного воздействия поликлональных антител предпочтительно когда пептид P_a и пептид P_b содержат один и тот же фрагмент аминокислотной последовательности, где фрагмент аминокислотной последовательности имеет длину по меньшей мере 2 аминокислоты, предпочтительно по меньшей мере 3 аминокислоты, более предпочтительно по меньшей мере 4 аминокислоты, еще более предпочтительно по меньшей мере 5 аминокислот, даже более предпочтительно по меньшей мере 6 аминокислот, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 7 аминокислот, особенно предпочтительно по меньшей мере 8 аминокислот или даже по меньшей мере 9 аминокислот.

Кроме того, для более сильного снижения титра нежелательных антител по сравнению с количеством применяемого каркаса соединение содержит множество указанных первых пептидных n-меров (например, до 10, 20 или 30) и/или множество указанных вторых пептидных n-меров (например, до 10, 20 или 30).

Для более сильного снижения титра нежелательных антител по сравнению с количеством применяемого каркаса соединение также может содержать по меньшей мере третий пептидный n-мер общей формулы:

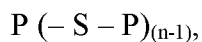


где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_c , где P_c представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3

до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

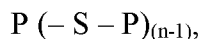
более предпочтительно, где P_c является циклическим,
четвертый пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_d , где P_d представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

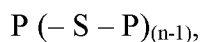
более предпочтительно, где P_d является циклическим,
пятый пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_e , где P_e представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

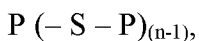
более предпочтительно, где P_e является циклическим,
шестой пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_f , где P_f представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

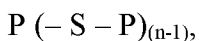
более предпочтительно, где P_f является циклическим,
седьмой пептидный n -мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_g , где P_g представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

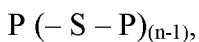
более предпочтительно, где P_g является циклическим,
восьмой пептидный n -мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_h , где P_h представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_h является циклическим,
девятый пептидный n -мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_i , где P_i представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_i является циклическим,
десятый пептидный n -мер общей формулы:

$$P(-S-P)_{(n-1)},$$

где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_j , где P_j представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_j является циклическим.

Пептиды от P_c до P_j могут иметь один или более таких же признаков (например, последовательность), как описано в данном документе для пептидов P_a и P_b .

Как также проиллюстрировано выше, особенно предпочтительно, когда соединение по настоящему изобретению является неиммуногенным для млекопитающего, предпочтительно для человека, для примата, не относящегося к человеку, для овцы, свиньи, собаки или грызуна.

В контексте настоящего изобретения неиммуногенное соединение предпочтительно представляет собой соединение, где биополимерный каркас (если это белок) и/или пептиды (пептидные n-меры) имеют значение IC_{50} выше 100 нМ, предпочтительно выше 500 нМ, даже более предпочтительно выше 1000 нМ, особенно предпочтительно выше 2000 нМ, против HLA-DRB1_0101, как предсказано с помощью алгоритма NetMHCII-2.3. Алгоритм NetMHCII-2.3 подробно описан в публикации Jensen et al., включенную в настоящее описание посредством ссылки. Алгоритм общедоступен в сети Интернет по адресу <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHCII-2.3/>. Даже более предпочтительно чтобы неиммуногенное соединение (или фармацевтическая композиция) не связывалась с какой-либо молекулой HLA и/или MHC (например, у млекопитающего, предпочтительно у человека, примата, не относящегося к человеку, овцы, свиньи, собаки или грызуна, или у субъекта, подлежащего лечению) *in vivo*.

Согласно дополнительному варианту осуществления соединение предназначено для интракорпоральной секвестрации (или интракорпорального истощения) по меньшей мере одного антитела у субъекта, предпочтительно в кровотоке субъекта, и/или для снижения титра по меньшей мере одного антитела у субъекта, предпочтительно в кровотоке человека.

В другом предпочтительном варианте осуществления вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, по меньшей

мере в одном случае Р, предпочтительно по меньшей мере в 10 % всех случаев Р, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев Р, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев Р, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев Р, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев Р или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев Р, особенно предпочтительно во всех случаях Р, идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован одним из кодов доступа UniProt, раскрытых в данном документе, необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, для целей, упомянутых выше, таких как создание мимотопов).

В другом предпочтительном варианте осуществления вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида Р_а идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован одним из кодов доступа UniProt, раскрытых в настоящем документе, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, для целей, упомянутых выше, таких как создание мимотопов).

В другом предпочтительном варианте осуществления вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида Р_б идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован одним из кодов доступа UniProt, раскрытых в настоящем документе, где указанный фрагмент последовательности необязательно содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, для целей, упомянутых выше, таких как создание мимотопов).

В другом предпочтительном варианте осуществления вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида Р_а идентична фрагменту последовательности белка и всей последовательности, возможно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида Р_б идентична такому же или другому, предпочтительно другому фрагменту последовательности того же белка, где белок идентифицирован одним из кодов доступа UniProt, раскрытых в настоящем документе, необязательно где указанный фрагмент последовательности и/или указанный другой фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более

четырёх, более предпочтительно не более трёх, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, для целей, упомянутых выше, например, создание мимотопов).

Миастения Гравис представляет собой аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, опосредованное аутоантителами, которое вызывает широкий спектр нескольких клинических симптомов от легкой мышечной слабости до опасного для жизни миастенического криза с проблемами дыхания. Около 80 % пациентов с миастенией вырабатывают антитела против никотинового ацетилхолинового рецептора (AChR), которые приводят к опосредованному комплементом повреждению постсинаптической мембраны (Howard 2018), прямому блокированию AChR или эндоцитозу рецепторов. Эти вызывающие заболевание аутоантитела в основном направлены на определенные иммуногенные области AChR или MuSK (Ruff 2018). Они представляют собой хороший пример функционально хорошо охарактеризованных болезнетворных аутоантител. Хотя существуют общие иммунодепрессивные стратегии или стратегии направленного воздействия на В-клетки, необходима стратегия, при которой только вызывающие заболевание антитела (а не все, в основном защитные антитела) быстро инактивируются или истощаются (особенно при миастеническом кризисе), поскольку ни один из обычных иммунодепрессивных способов лечения кортикоидами, внутривенным иммуноглобулином, тимэктомией или плазмаферез не является удовлетворительным. До сих пор не существует удобного терапевтического вмешательства, которое могло бы быстро и выборочно истощить или нейтрализовать вызывающие заболевание антитела при миастении Гравис.

Публикация Rey et al. относится к характеристикам моноклональных аутоантител против ацетилхолинового рецептора человека из периферической крови пациента с миастенией Гравис с применением комбинаторных библиотек.

EP 2698386 A1 относится к гибридному белку, который, как утверждается, специфически подавляет аутоантитела, такие как аутоантитела, участвующие в развитии миастении Гравис. Слитый белок содержит сайт связывания для аутоантитела и фрагмент константной области тяжелой цепи антитела, который проявляет антителозависимую клеточную цитотоксичность.

Неселективное направленное воздействие на В-клетки или иммунотерапевтические подходы еще не являются признанным терапевтическим вариантом для лечения миастении Гравис. В качестве альтернативы было предложено несколько стратегий интра- и экстракорпорального селективного истощения антител или подавления В-клеток, направленных на болезнетворные антитела при миастении Гравис, с применением

подходов непрямого или прямого направленного воздействия против вызывающих болезнь антител (см., например, Homma 2017 и Lazaridis 2017). Кроме того, была предложена AChR-специфическая иммуносупрессивная терапия с применением адъювантной вакцины AChR (Luo 2015). Однако остается острая необходимость в сравнительно эффективной, безопасной и быстродействующей селективной терапии истощения антител.

Соответственно, как кратко упомянуто выше, настоящее изобретение также относится к соединению (для применения для предупреждения или лечения миастении Гравис, особенно при миастеническом кризе), предпочтительно для секвестрации (или истощения) антител к мышечному никотиновому ацетилхолиновому рецептору (AChR) человека, антител к рецептору мышечно-специфической тирозинкиназы человека и/или антител к белку, связанному с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, присутствующим у человека, где соединение, содержит биополимерный каркас и по меньшей мере два пептида с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот, где каждый из пептидов независимо содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности субъединицы альфа AChR, идентифицированный кодом доступа UniProt P02708 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)) или последовательности рецептора мышечно-специфической тирозинкиназы, идентифицированной кодом доступа UniProt O15146, или последовательности белка, связанного с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, идентифицированной кодом доступа UniProt O75096 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)), где пептиды ковалентно связаны с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер, где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из человеческих глобулинов и человеческого альбумина.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, в частности, для более сильного снижения титра нежелательных антител по сравнению с количеством применяемого каркаса, по меньшей мере два пептида содержат пептид P_1 и пептид P_2 , где P_1 и P_2 содержат одинаковые фрагменты последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности субъединицы альфа AChR (необязательно, где фрагмент

последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)) или рецептора мышечно-специфической тирозинкиназы, или белка, связанного с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)), где P_1 и P_2 присутствуют в форме димера пептида $P_1 - S - P_2$, где S является непептидным спейсером, где димер пептида ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Предпочтительно указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот альфа-субъединицы AChR представляет собой фрагмент последовательности, состоящей из аминокислот с 21 по 255 последовательности альфа-субъединицы AChR, идентифицированной кодом доступа UniProt P02708 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)).

В другом предпочтительном варианте осуществления указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот альфа-субъединицы AChR представляет собой фрагмент последовательности LKWNPDDYGGVKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 1), предпочтительно последовательности WNPDDYGGVK (SEQ ID NO: 2) или VKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 3) (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)).

В другом предпочтительном варианте осуществления пептиды имеют длину последовательности от 8 до 13 аминокислот, предпочтительно от 9 до 12 аминокислот, более предпочтительно от 10 до 12 аминокислот, особенно предпочтительно, где пептиды состоят из последовательности VKKIHIPSEKG (SEQ ID NO: 4), необязательно с N-концевым и/или C-концевым остатком цистеина, и/или необязательно где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно

предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение дополнительно содержит по меньшей мере один пептид с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот, где по меньшей мере один пептид содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности рецептора мышечно-специфической тирозинкиназы, идентифицированной кодом доступа UniProt O15146 или последовательности белка, связанного с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, идентифицированного кодом доступа UniProt O75096, где по меньшей мере один пептид ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Кроме того, также для применения для предупреждения или лечения миастении Гравис (особенно при миастеническом кризе) в предпочтительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению по меньшей мере один случай Р представляет собой Р_а и по меньшей мере один случай Р представляет собой Р_б,

где Р_а представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где Р_б представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, пептида Р_а идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован кодом доступа UniProt P02708, O15146 или O75096, где указанный фрагмент последовательности необязательно содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены,

где вся последовательность, необязательно за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, пептида Р_б идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован кодом доступа UniProt P02708, O15146 или O75096, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

В вариантах осуществления, в частности для Р_а и/или Р_б, указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент последовательности, состоящей

из аминокислот с 21 по 255 последовательности альфа-субъединицы AChR, идентифицированной кодом доступа UniProt P02708 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)). В дополнительных вариантах осуществления, в частности, для P_a и/или P_b, указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент последовательности LKWNPDYGGVKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 1), предпочтительно последовательности WNPDDYGGVK (SEQ ID NO: 2) или VKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 3). В частности, пептид P_a и/или пептид P_b состоят из последовательности VKKIHIPSEKG (SEQ ID NO: 4), необязательно с N-концевым и/или C-концевым остатком цистеина.

Кроме того, для более сильного снижения титра нежелательных антител, связанных с миастенией Гравис, в предпочтительном варианте осуществления первый пептидный n-мер представляет собой P_a – S – P_b и второй пептидный n-мер представляет собой P_a – S – P_b.

Преэклампсия представляет собой типичное заболевание при беременности, поражающее не только плаценту, но и весь организм. Его встречаемость составляет от 3 до 5 % всех беременностей, преимущественно при беременности в подростковом возрасте и у женщин старше 40 лет, и остается основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности, как правило, на более поздних сроках беременности. Начало гипертонии у женщин, не имевших в анамнезе высокого кровяного давления, протеинурии с повышенным уровнем ферментов печени, почечной недостаточности, низкого уровня тромбоцитов (HELLP-синдром) и отека головного мозга с судорогами являются отличительными признаками данного состояния. Специфические способы лечения неизвестны и точные причины преэклампсии кажутся сложными. В целом терапевтические возможности очень ограничены.

Патогенез преэклампсии включает патологическую имплантацию плаценты, гипоксию плаценты в сочетании с высвобождением циркулирующих факторов, изменения функции эндотелиальных клеток и вовлечение ангиогенных факторов и воспалительных цитокинов. Более того, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в преэклампсии, что подтверждается открытием, что аутоантитела против рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1-AA) вносят вклад в основной патомеханизм заболевания (Wallukat 1999).

Репертуар специфичности аутоантител, связанных с преэклампсией, недавно был расширен, например, к анти-альфа1-адренорецепторам, протромбину, антикардиолипину

и, в последнее время, к GRP50 (Elliott 2016). Elliott и соавторы обнаружили механизм антигенной мимикрии: пациенты с преэклампсией показали титры антител против пептидного эпитопа внутри ядерного антигена 1 вируса Эпштейна-Барра (EBNA-1), который перекрестно реагировал с мембранным белком плаценты GPR50, экспрессирующимся в ткани плаценты. Антитела к антигену EBNA-1 также связаны с несколькими другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, рассеянный склероз и миалгический энцефалит/синдром хронической усталости.

Соответственно, как кратко упомянуто выше, настоящее изобретение также относится к соединению, предпочтительно для секвестрации (или истощения) антител к ядерному антигену 1 вируса Эпштейна-Барра (EBNA-1), антител к рецептору, связанному с мелатонином человека (GPR50) и/или антител к рецептору ангиотензина II типа 1 человека (AT1AR), присутствующих у человека, где соединение, содержит биополимерный каркас и по меньшей мере два пептида с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот,

где каждый из пептидов независимо содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности EBNA1, идентифицированной кодом доступа UniProt Q1HVF7 или P03211, или последовательности GPR50, идентифицированной кодом доступа UniProt Q13585, или последовательности рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1AR), идентифицированной кодом доступа UniProt P30556, где пептиды ковалентно связаны с биополимерным каркасом,

где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из человеческих глобулинов, предпочтительно из группы, состоящей из человеческих иммуноглобулинов и человеческого гаптоглобина и человеческого альбумина.

Соединение может селективно снижать уровни нежелательных антител, которые перекрестно реагируют с вирусным антигеном (таким как EBNA-1) и эндогенным мембранным рецепторным белком (таким как GRP50).

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, в частности, для более сильного снижения титра нежелательных антител по сравнению с количеством применяемого каркаса, по меньшей мере два пептида содержат пептид P_1 и пептид P_2 , где P_1 и P_2 содержат одинаковые фрагменты последовательности от 7 до 13 аминокислот указанной последовательности EBNA1, или указанной последовательности GPR50, или указанной последовательности AT1AR, где P_1 и P_2 присутствуют в форме димера пептида $P_1 - S - P_2$, где S представляет собой непептидный спейсер, где димер пептида ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Предпочтительно указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот представляет собой фрагмент последовательности RPQKRPSICGCKGTH (SEQ ID NO: 5) или RPQKRPSICGCKGAH (SEQ ID NO: 6), предпочтительно последовательности KRPSICGCK (SEQ ID NO: 7).

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот представляет собой фрагмент любой из последовательностей MILNSSTEDGIKRIQDDCPKAGRHNHYI (SEQ ID NO: 8), TAMEYRWPFNGNYLCK (SEQ ID NO: 9), AIHRNVFFIENTNITVCAFHYESQNSTLP (SEQ ID NO: 10), DVLIQLGIIRDRCR (SEQ ID NO: 11), более предпочтительно последовательности AFHYESQ (SEQ ID NO: 12).

В следующем предпочтительном варианте осуществления пептиды имеют длину последовательности от 8 до 13 аминокислот, предпочтительно от 9 до 12 аминокислот, более предпочтительно от 10 до 12 аминокислот, особенно предпочтительно, когда по меньшей мере один из по меньшей мере двух, предпочтительно каждый из пептидов состоит из последовательности GRPQKRPSICG (SEQ ID NO: 13), необязательно с N-концевым и/или C-концевым остатком цистеина.

В соответствии с дополнительным предпочтительным вариантом осуществления соединение дополнительно содержит по меньшей мере один пептид с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот, где по меньшей мере один пептид содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1AR), идентифицированной кодом доступа P30556 UniProt, предпочтительно любой из последовательностей MILNSSTEDGIKRIQDDCPKAGRHNHYI (SEQ ID NO: 8), TAMEYRWPFNGNYLCK (SEQ ID NO: 9), AIHRNVFFIENTNITVCAFHYESQNSTLP (SEQ ID NO: 10), DVLIQLGIIRDRCR (SEQ ID NO: 11), более предпочтительно последовательности AFHYESQ (SEQ ID NO: 12); где по меньшей мере один пептид ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Кроме того, также для применения для предупреждения или лечения преэклампсии в предпочтительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению по меньшей мере один случай Р представляет собой Р_а и по меньшей мере один случай Р представляет собой Р_б,

где Р_а представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где Р_б представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, пептида P_a идентична фрагменту последовательности белка, при этом белок идентифицируется кодом доступа UniProt Q1HVF7, P03211, Q1 3585 или P30556, где указанный фрагмент последовательности необязательно содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены,

где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, пептида P_b идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован кодом доступа UniProt Q1HVF7, P03211, Q13585 или P30556, где необязательно указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

В вариантах осуществления, в частности для P_a и/или P_b , указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент последовательности RPQKRPSICGCKGTH (SEQ ID NO: 5) или RPQKRPSICGCKGAH (SEQ ID NO: 6), предпочтительно последовательности KRPSICGCK (SEQ ID NO: 7). В дополнительных вариантах осуществления, в частности, для P_a и/или P_b , указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент любой из последовательностей MILNSSTEDGIKRIQDDCPKAGRHNHYI (SEQ ID NO: 8), TAMEYRWPFGNLYLCK (SEQ ID NO: 9), AIIHRNVFFIENTNITVCAFHYESQNSTLP NO: 10), DVLIQLGIIRDRCR (SEQ ID NO: 11), более предпочтительно последовательности AFHYESQ (SEQ ID NO: 12). В частности, пептид P_a и/или пептид P_b состоят из последовательности GRPQKRPSICG (SEQ ID NO: 13), необязательно с N-концевым и/или С-концевым остатком цистеина.

Кроме того, для более сильного снижения титра нежелательных антител, связанных с преэклампсией, в предпочтительном варианте осуществления первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, а второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$.

Особенно в контексте истощения нежелательных антител к лекарственным средствам, в еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, по меньшей мере в одном случае P , предпочтительно по меньшей мере в 10 % всех случаев P , более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев P , еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев P , даже более

предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев Р, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев Р или еще даже по меньшей мере в 95 % всех случаев Р, особенно предпочтительно во всех случаях Р, идентична фрагменту аминокислотной последовательности ингибитора альфа-1-протеиназы, альглюцеразы, талиглюцеразы альфа, пегадемазы, агалсидазы бета, альглюкозидазы альфа, ларонидазы, идурсульфазы, элосульфазы альфа, галсульфазы, себелипазы альфа, церлипоназы альфа, себелипазы альфа, асфотазы альфа, элапегадемазы, олипудазы альфа, велманазы альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназы, расбуриказы, пеглотиказы, человеческого антитромбина III, ингибитора плазменной протеазы C1, тукоктокта альфа, дротрекогина альфа, эмицизумаба, рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VIIa, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, фактора фон Виллебранда человека, сусоктокога альфа, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, антигемофильного фактора, рекомбинантного человеческого, опрелвекина, альдеслейкина, рилонацепта, анакинра, денилейкин дифтитокса, эритропозтина, интерферона бета-1a, интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфакона-1, интерферона гамма-1b, рекомбинантного интерферона альфа-2b, гормона роста (UniProt P01241), инсулина (UniProt P01308), IGF1 (инсулиноподобный фактор роста) (UniProt P05019), паратиреоидного гормона (PTH) (UniProt P01270), тиреотропина альфа, хориогонадотропина альфа, фоллитропина, лютропина альфа, соматотропина, альбиглутид, метрелептина, корифоллитропина альфа, филграстима, FGF2 (UniProt P09038), NGF (фактор роста нервов) (UniProt P01138), GDNF (глиальный нейротрофический фактор) (UniProt P39905), BDNF (нейротрофический фактор мозга) (UniProt P23560), меказермина, палифермина, GCSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов) (UniProt P09919), IGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2) (UniProt P01344), бекаплермина, палифермина, тасонермина, афлиберцепта, рилонацепта, ромиплостима, таграксифуса, эфморектокога альфа, эфтренонакога альфа, рилонацепта, белатацепта, атацицепта, альбутрепенонакога альфа, дулаглутид, этанерцепта, асфотазы альфа, натализумаба, ритуксимаба, адалимумаба, ипилимумаба, трастузумаба, бевацизумаба, эволокумаба, иксекизумаба, омализумаба, тепротумумаба, идаруцизумаба, цетуксимаба, опортузумаб монатокса, ибритумомаб тиуксетана, абциксимаба, ритуксимаба, офатумумаба, эренумаба, эмицизумаба или атезолизумаба, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Особенно в том же контексте, в другом предпочтительном варианте осуществления, вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_a и/или P_b идентична фрагменту аминокислотной последовательности ингибитора альфа-1-протеиназы, альглюцеразы, талиглюцеразы альфа, пегадемазы, агалсидазы бета, альглюкозидазы альфа, ларонидазы, идурсульфазы, элосульфазы альфа, галсульфазы, себелипазы альфа, церлипоназы альфа, себелипазы альфа, асфотазы альфа, элапегадемазы, олипудазы альфа, велманазы альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназы, расбуриказы, пеглотиказы, человеческого антитромбина III, ингибитора плазменной протеазы C1, тукокотога альфа, дротрекогина альфа, эмицизумаба, рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VIIa, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, фактора фон Виллебранда человека, сусокотога альфа, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, антигемофильного фактора, рекомбинантного человеческого, опрелвекина, альдеслейкина, рилонацепта, анакинра, денилейкин дифтитокса, эритропоэтина, интерферона бета-1a, интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфакона-1, интерферона гамма-1b, рекомбинантного интерферона альфа-2b, гормона роста (UniProt P01241), инсулина (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидного гормона (UniProt P01270), тиреотропина альфа, хориогонадотропина альфа, фоллитропина, лютропина альфа, соматотропина, альбиглутид, метрелептина, корифоллитропина альфа, филграстима, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермина, палифермина, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермина, палифермина, тасонермина, афлиберцепта, рилонацепта, ромиплостима, таграксосуфа, эфмороктокога альфа, эфтренонакога альфа, рилонацепта, белатацепта, атацицепта, альбутрепенонакога альфа, дулаглутид, этанерцепта, асфотазы альфа, натализумаба, ритуксимаба, адалимумаба, ипилимумаба, трастузумаба, бевацизумаба, эволокумаба, иксекизумаба, омализумаба, тепротумумаба, идаруцизумаба, цетуксимаба, опортузумаб монатокса, ибритумомаб тиуксетана, абциксимаба, ритуксимаба, офатумумаба, эренумаба, эмицизумаба или атезолизумаба, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Особенно в том же контексте антител к лекарственным средствам, в другом предпочтительном варианте осуществления вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_a идентична фрагменту аминокислотной последовательности и вся последовательность, необязательно, за

исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида Р₆ идентична тому же самому или другому, предпочтительно другому, фрагменту той же аминокислотной последовательности, где аминокислотная последовательность представляет собой аминокислотную последовательность ингибитора альфа-1-протеиназы, альглюцеразы, талиглюцеразы альфа, пегадемазы, агалсидазы бета, альглюкозидазы альфа, ларонидазы, идурсульфазы, элосульфазы альфа, галсульфазы, себелипазы альфа, церлипоназы альфа, себелипазы альфа, асфотазы альфа, элапегадемазы, олипудазы альфа, велманазы альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназы, расбуриказы, пеглотиказы, человеческого антитромбина III, ингибитора плазменной протеазы C1, тукоктоктога альфа, дротрекогина альфа, эмицизумаба, рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VIIa, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, фактора фон Виллебранда человека, сусоктокога альфа, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, антигемофильного фактора, рекомбинантного человеческого, опрелвекина, альдеслейкина, рилонацепта, анакинра, денилейкин дифтитокса, эритропозтина, интерферона бета-1a, интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфакона-1, интерферона гамма-1b, рекомбинантного интерферона альфа-2b, гормона роста (UniProt P01241), инсулина (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидного гормона (UniProt P01270), тиреотропина альфа, хориогонадотропина альфа, фоллитропина, лютропина альфа, соматотропина, альбиглутида, метрелептина, корифоллитропина альфа, филграстима, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермина, палифермина, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермина, палифермина, тасонермина, афлиберцепта, рилонацепта, ромиплостима, таграксифуспа, эфмороктокога альфа, эфтренонакога альфа, рилонацепта, белатацепта, атацицепта, альбутрепенонакога альфа, дулаглутида, этанерцепта, асфотазы альфа, натализумаба, ритуксимаба, адалимумаба, ипилимумаба, трастузумаба, бевацизумаба, эволокумаба, иксекизумаба, омализумаба, тепротумумаба, идаруцизумаба, цетуксимаба, опортузумаб монатокса, ибритумомаб тиуксетана, абциксимаба, ритуксимаба, офатумумаба, эренумаба, эмицизумаба или атезолизумаба, необязательно где указанный фрагмент последовательности и/или указанный другой фрагмент последовательности содержат не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В вариантах осуществления композиция подходит для внутрибрюшинного, подкожного, внутримышечного и/или внутривенного введения. В частности, композиция подходит для повторного введения (поскольку она обычно является неиммуногенной).

Предпочтительно молярное отношение пептида Р или Р_а или Р_б к биополимерному каркасу в композиции составляет от 2:1 до 100:1, предпочтительно от 3:1 до 90:1, более предпочтительно от 4:1 до 80:1, даже более предпочтительно от 5:1 до 70:1, даже еще более предпочтительно от 6:1 до 60:1, особенно предпочтительно от 7:1 до 50:1 или даже от 8:10 до 40:1.

В другом аспекте соединение по настоящему изобретению подходит для применения в терапии.

Предпочтительно соединение применяют для предупреждения или лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием или подверженного риску развития аутоиммунного заболевания. Такие аутоиммунные заболевания включают нейромиелит зрительного нерва, серопозитивный нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством, аутоиммунный энцефалит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, деменцию при системной красной волчанке, миастению Гравис, в частности транзиторную миастению Гравис новорожденных, дилатационную кардиомиопатию, легочную гипертензию, синдром Шегрена, целиакию, болезнь Грейвса, болезнь Гудпасчера, преэклампсия, болезнь Бехчета, системный склероз, гипертонию, диабет I типа, диабет II типа, системную красную волчанку, энцефалит с антителами к рецепторам N-метил-D-аспартата (NMDAR), антифосфолипидный синдром, мембранозную нефропатию, первичный билиарный холангит, боковой амиотрофический склероз, кардиомиопатию при болезни Шагаса, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, пузырчатку обыкновенную, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз и буллезную системную красную волчанку.

Соединение по настоящему изобретению также применяют для предупреждения или лечения отторжения трансплантата у субъекта, имеющего трансплантат или подходящего для трансплантации.

В другом варианте осуществления соединение применяют для предупреждения или лечения побочных реакций на основе антител к лекарственным средствам или антител к вектору доставки генов, в частности антител к AAV, у субъекта, проходящего лечение

лекарственным средством или подходящего для лечения лекарственным средством или у субъекта, проходящего генную терапию или подходящего для генной терапии,

где предпочтительно лекарственное средство представляет собой пептид или белок, особенно выбранный из группы ферментов, ингибиторов ферментов, антител, фрагментов антител, миметиков антител, конъюгатов антитела и лекарственного средства, гормонов, факторов роста, факторов свертывания крови и цитокинов, предпочтительно где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, по меньшей мере один случай пептида Р или пептида Р_а и/или пептида Р_б, идентична фрагменту аминокислотной последовательности пептида или белка, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены. Лекарственное средство может представлять собой, например, любое из лекарственных средств, описанных в данном документе.

В вариантах осуществления изобретения у субъекта присутствуют одно или более антител, которые специфичны по меньшей мере для одного случая пептида Р или для пептида Р_а и/или пептида Р_б, предпочтительно где указанные антитела связаны с указанным заболеванием.

Весьма предпочтительно, композиция является неиммуногенной для субъекта (например, не содержит адъюванта или иммуностимулирующего вещества, которое стимулирует врожденную или адаптивную иммунную систему, например, такого как адъювант или Т-клеточный эпитоп).

Доза вводимой композиции по настоящему изобретению может составлять от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 2 до 500 мг, более предпочтительно от 3 до 250 мг, даже более предпочтительно от 4 до 100 мг, особенно предпочтительно от 5 до 50 мг соединения на кг массы тела субъекта, предпочтительно где композицию вводят многократно. Такое введение можно осуществлять внутривенно, подкожно, внутримышечно или внутримышечно.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу секвестрации (или истощения) одного или более антител, присутствующих у субъекта, включающему:

получение фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе, где композиция является неиммуногенной для субъекта и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, специфичны по меньшей мере для одного случая Р или для пептида Р_а и/или пептида Р_б, и

введение (в частности, многократное введение, например, по меньшей мере два раза, предпочтительно по меньшей мере три раза, более предпочтительно по меньшей мере пять раз) фармацевтической композиции субъекту.

В контексте настоящего изобретения субъект (подлежащий лечению) может представлять собой животное, не относящееся к человеку, предпочтительно примата, не относящегося к человеку, овцу, свинью, собаку или грызуна, в частности мышь.

Предпочтительно биополимерный каркас является аутологичным по отношению к субъекту, предпочтительно где биополимерный каркас представляет собой аутологичный белок (то есть применяют мышинный альбумин, когда субъект представляет собой мышь).

В вариантах осуществления субъекту вводят гетерологичный белок, предпочтительно гетерологичное антитело, такое как нанотело, и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, являются специфичными для указанного гетерологичного белка, предпочтительно где указанное введение гетерологичного белка осуществляют до, одновременно с и/или после указанного введения фармацевтической композиции.

Гетерологичный белок (в частности, человеческое или гуманизированное антитело) можно, например, применять для терапии (в частности, иммунотерапии) злокачественного новообразования или рака. В вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта может быть злокачественное новообразование или рак заболевание, которое, например, может быть вылечено или пригодно для лечения или признано для лечения гетерологичным белком, таким как антитело.

В предпочтительном варианте субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, и гетерологичный белок является человеческим или гуманизированным, таким как человеческое или гуманизированное антитело (например, для доклинических испытаний человеческого или гуманизированного биологического, такого как моноклональное антитело).

В еще одном предпочтительном варианте субъекту вводят лекарственное средство, и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, являются специфическими для указанного лекарственного средства, предпочтительно где указанное введение лекарственного средства осуществляют до, одновременно с и/или после указанного введения фармацевтической композиции.

Лекарственное средство может представлять собой любое лекарственное средство, как определено в настоящем документе.

В вариантах осуществления изобретения субъект является здоровым.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и дополнительно содержащей активный агент, такой как белок или пептид, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где активный агент содержит пептидный фрагмент с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и где последовательность по меньшей мере одного случая пептида Р или пептида Р_а и/или пептида Р_б соединения идентична по меньшей мере на 70 %, предпочтительно идентична по меньшей мере на 75 %, более предпочтительно идентична по меньшей мере на 80 %, еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 85 %, даже предпочтительно идентична по меньшей мере на 90 %, даже еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 95 %, особенно предпочтительно полностью идентична последовательности указанного пептидного фрагмента.

Активный агент может представлять собой фермент, предпочтительно человеческий фермент, антитело, предпочтительно человеческое или гуманизированное антитело, гормон, фактор роста, фактор свертывания крови, цитокин или вектор доставки гена (такой как AAV), в частности, как раскрыто в настоящем документе.

Указанная композиция предпочтительно предназначена для применения для ингибирования иммунной реакции, предпочтительно опосредованной антителами иммунной реакции, против активного агента.

Кроме того, указанная композиция предпочтительно является неиммуногенной для субъекта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования иммунной реакции на лечение активным агентом у субъекта, нуждающегося в лечении активным агентом, включающему получение фармацевтической композиции, как определено выше, где соединение фармацевтической композиции является неиммуногенным для субъекта, и введение (предпочтительно многократное введение) фармацевтической композиции субъекту.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению, включающему стадии определения по меньшей мере одного субъекта, имеющего нежелательное антитело к антигену, скрининг библиотеки пептидов для определения мимотопа пептида, для которого нежелательное антитело является специфическим, и обеспечение соединения, где по меньшей мере один случай Р соединения содержит всю последовательность пептидного мимотопа. В данном

аспекте соединения можно рассматривать как соединение на основе мимотопа. Мимотопы описаны выше. См. также пример 4. В целом, скрининг пептидных мимотопов как таковой известен в данной области техники, см., например, публикацию Shanmugam et al.

Соединения на основе мимотопов по настоящему изобретению имеют следующие два преимущества по сравнению с соединениями на основе эпитопов дикого типа: во-первых, нежелательные антитела, как правило, имеют даже более высокую аффинность к мимотопам, обнаруженным при скрининге библиотеки пептидов, что приводит к более высокой эффективности клиренса соединения на основе мимотопа. Во-вторых, мимотопы дополнительно позволяют избежать активности Т-клеточного эпитопа в максимально возможной степени (как описано выше) в случае, если последовательность эпитопа дикого типа индуцирует такую активность Т-клеточного эпитопа.

Предпочтительно, по меньшей мере в 10 % всех случаев Р соединения содержат всю последовательность пептидного мимотопа, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, особенно предпочтительно во всех случаях Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа.

В вариантах осуществления антиген может представлять собой пептид или белок, где последовательность пептида или белка не содержит всю последовательность пептидного мимотопа. Другими словами, последовательность пептидного мимотопа и эпитопа дикого типа (как обнаружено для пептида или белка) отличается по меньшей мере одной аминокислотой.

В особенно предпочтительном варианте осуществления пептидная библиотека содержит циклические пептиды, поскольку они обычно имеют даже более высокую аффинность к нежелательному антителу (см. Пример 4). Пептидная библиотека может, например, быть библиотекой фагового дисплея, библиотекой пептидных микрочипов или библиотекой растворимых пептидов.

В другом предпочтительном варианте осуществления скрининг пептидной библиотеки проводят с сывороткой, полученной по меньшей мере от одного субъекта, где сыворотка содержит нежелательное антитело. См., например, Gazarian et al. или Leung et al., где описаны способы проведения скрининга сыворотки на мимотопы.

В вариантах осуществления соединение предпочтительно является неиммуногенным по меньшей мере для одного субъекта.

В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере один субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, предпочтительно примата, не относящегося к человеку, овцу, свинью, собаку или грызуна, в частности мышь. По меньшей мере, один субъект может представлять собой человека.

В еще одном предпочтительном варианте биополимерный каркас является аутологичным по меньшей мере по отношению к одному субъекту, предпочтительно где биополимерный каркас представляет собой аутологичный белок.

В вариантах осуществления по меньшей мере одному субъекту вводили гетерологичный белок, предпочтительно гетерологичное антитело, такое как нанотело, и где антиген представляет собой указанный гетерологичный белок.

В другом варианте осуществления по меньшей мере один субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, и гетерологичный белок является человеческим или гуманизированным, например, во время разработки человеческих или гуманизированных антител.

В другом предпочтительном варианте субъекту вводили лекарственное средство, представляющее собой антиген. Лекарственное средство может представлять собой фермент, предпочтительно человеческий фермент, антитело, предпочтительно человеческое или гуманизированное антитело, гормон, фактор роста, фактор свертывания крови, цитокин или вектор доставки генов, такой как AAV, например, как определено в настоящем документе. Например, лекарственное средство может представлять собой ингибитор альфа-1-протеиназы, альбюцеразу, талибюцеразу альфа, пегадемазу, агалсидазу бета, альбюкозидазу альфа, ларонидазу, идурсульфазу, элосульфазу альфа, галсульфазу, себелипазу альфа, церлипоназу альфа, себелипазу альфа, асфотазу альфа, элапегедамазу, олипудазу альфа, велманазу альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназу, расбуриказу, пеглотиказу, человеческий антитромбин III, ингибитор плазменной протеазы C1, турококтог альфа, дротрекогин альфа, эмицизумаб, рекомбинантный человеческий фактор свертывания крови VIIa, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, фактор фон Виллебранда человека, сусоктоког альфа, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, антигемофильный фактор, человеческий рекомбинантный, опрелвекин, альдеслейкин, рилонацепт, анакинра, денилейкин дифтитокс, эритропозтин, интерферон бета-1a, интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфакона-1, интерферон гамма-1b, рекомбинантный интерферон альфа-2b, гормон роста (UniProt P01241), инсулин (UniProt P01308), IGF1

(UniProt P05019), паратиреоидный гормон (UniProt P01270), тиреотропин альфа, хориогонадотропин альфа, фоллитропина, лютропин альфа, соматотропин, альбиглутид, метрелептин, корифоллитропин альфа, филграстим, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермин, палифермин, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермин, палифермин, тасонермин, афлиберцепт, рилонацепт, ромиплостим, таграксосуф, эфморектоког альфа, эфтренонаког альфа, рилонацепт, белатацепт, атацицепт, альбутрепенонаког альфа, дулаглутид, этанерцепт, асфотазу альфа, натализумаб, ритуксимаб, адалимумаб, ипилимумаб, трастузумаб, бевацизумаб, эволокумаб, иксекизумаб, омализумаб, тепротумумаб, идаруцизумаб, цетуксимаб, опортузумаб монатокс, ибритумомаб тиуксетан, абциксимаб, ритуксимаб, офатумумаб, эренумаб, эмицизумаб или атезолизумаб.

В вариантах осуществления изобретения субъект может быть здоровым.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления нежелательное антитело может представлять собой аутоантитело по меньшей мере одного субъекта.

В контексте настоящего изобретения для улучшения биодоступности предпочтительно чтобы соединение по настоящему изобретению имело растворимость в воде при 25 °C по меньшей мере 0,1 мкг/мл, предпочтительно по меньшей мере 1 мкг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 10 мкг/мл, даже более предпочтительно по меньшей мере 100 мкг/мл, особенно предпочтительно по меньшей мере 1000 мкг/мл.

Термин "предотвращение" или "предотвращать" в контексте настоящего описания означает предотвращение возникновения болезненного состояния или состояния у пациента или субъекта полностью, или почти полностью или по меньшей мере в (предпочтительно значительной) степени, предпочтительно, когда пациент, субъект или индивидуум предрасположен к такому риску заболеть болезненным состоянием или состоянием.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно обеспечена в виде (обычно водного) раствора, (обычно водной) суспензии или (обычно водной) эмульсии. Эксципиенты, подходящие для фармацевтической композиции по настоящему изобретению, известны специалисту в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием, например вода (особенно вода для инъекций), физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы, буферы, раствор Хэнка, соединения, образующие везикулы (например, липиды), жирные масла, этилолеат, 5 % раствор декстрозы в физиологическом растворе, вещества, повышающие изотоничность и химическую стабильность, буферы и консерванты. Другие подходящие эксципиенты

включают любое соединение, которое само по себе не индуцирует выработку у пациента (или субъекта) антител, вредных для пациента (или субъекта). Примерами являются хорошо переносимые белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевая кислота, полимерные аминокислоты и сополимеры аминокислот. Таковую фармацевтическую композицию можно (в виде лекарственного средства) вводить соответствующими процедурами, известными специалисту (после прочтения настоящего описания), пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом (т.е. пациенту или субъекту, страдающему от или имеющему риск развития заболеваний или состояний, упомянутых в настоящем документе). Предпочтительным путем введения указанной фармацевтической композиции является парентеральное введение, в частности, внутривенное, подкожное, внутримышечное и/или внутривенное введение. Для парентерального введения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно представлена в единичной дозированной форме для инъекций, например в виде раствора (обычно в виде водного раствора), суспензии или эмульсии, полученных в сочетании с определенными выше фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Однако дозировка и способ введения зависят от конкретного пациента или субъекта, подлежащего лечению. Указанную фармацевтическую композицию можно вводить в любой подходящей дозировке, известной из других биологических схем дозирования, или специально оцененной и оптимизированной для данного субъекта. Например, активный агент может присутствовать в фармацевтической композиции в количестве от 1 мг до 10 г, предпочтительно от 50 мг до 2 г, в частности от 100 мг до 1 г. Обычные дозировки также могут быть определены на основе массы тела пациента в кг, например, предпочтительные дозировки составляют от 0,1 мг до 100 мг/кг массы тела, особенно от 1 до 10 мг/кг массы тела (на сеанс введения). Введение можно осуществлять, например, один раз в день, один раз в два дня, один раз в неделю или один раз в две недели. Поскольку предпочтительным способом введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению является парентеральное введение, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно обеспечена в жидкой форме или готова к растворению в жидкости, такой как стерильная, деионизированная или дистиллированная вода или стерильный изотонический фосфатно-солевой буфер (PBS). Предпочтительно 1000 мкг (сухая масса) такой композиции содержит или состоит из от 0,1 до 990 мкг, предпочтительно от 1 до 900 мкг, более предпочтительно от 10 до 200 мкг соединения и необязательно от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 1 до 100 мкг и более предпочтительно от 5 до 15 мкг (буферных) солей (предпочтительно для получения изотонического буфера в конечном объеме) и необязательно от 0,1 до 999,9 мкг, предпочтительно от 100 до 999,9 мкг, более

предпочтительно от 200 до 999 мкг других эксципиентов. Предпочтительно 100 мг такой сухой композиции растворяют в стерильной деионизированной/дистиллированной воде или стерильном изотоническом фосфатно-солевом буфере (PBS) с получением конечного объема от 0,1 до 100 мл, предпочтительно от 0,5 до 20 мл, более предпочтительно от 1 до 10 мл.

Для специалиста очевидно, что активные агенты и лекарственные средства, описанные в данном документе, также можно вводить в форме соли (т.е. в виде фармацевтически приемлемой соли активного агента). Соответственно, любое упоминание активного агента в данном документе также должно включать любые его фармацевтически приемлемые солевые формы.

Способы химического получения пептидов, применяемые для соединения по настоящему изобретению, хорошо известны в данной области техники. Конечно, пептиды также можно получать рекомбинантными способами. Пептиды можно продуцировать в микроорганизмах, таких как бактерии, дрожжи или грибы, в эукариотических клетках, таких как клетки млекопитающих или насекомых, или в рекомбинантном вирусном векторе, таком как аденовирус, поксвирус, вирус герпеса, вирус леса Семлики, бакуловир, бактериофаг, вирус Синдбис или вирус Сендай. Подходящие бактерии для продуцирования пептидов включают *E. coli*, *B. subtilis* или любые другие бактерии, способные экспрессировать такие пептиды. Подходящие дрожжевые клетки для экспрессии пептидов по настоящему изобретению включают *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida*, *Pichia pastoris* или любые другие дрожжи, способные экспрессировать пептиды. Соответствующие средства и способы хорошо известны в данной области техники. Кроме того, способы выделения и очистки рекомбинантно продуцируемых пептидов хорошо известны в данной области техники и включают, например, гель-фильтрацию, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию и т.д.

Преимущественно остатки цистеина добавляют к пептидам на N- и/или C-конце, чтобы облегчить связывание, особенно с биополимерным каркасом.

Чтобы облегчить выделение указанных пептидов, могут быть получены слитые полипептиды, где пептиды слиты трансляционно (ковалентно связаны) с гетерологичным полипептидом, что делает возможным выделение с помощью аффинной хроматографии. Типичные гетерологичные полипептиды представляют собой His-Tag (например, His₆; 6 остатков гистидина), GST-Tag (глутатион-S-трансфераза) и т.д. Слитый полипептид облегчает не только очистку пептидов, но также может предотвращать деградацию пептидов во время стадии очистки. Если желательно удалить гетерологичный полипептид

после очистки, слитый полипептид может содержать сайт расщепления на участке соединения между пептидом и гетерологичным полипептидом. Сайт расщепления может состоять из аминокислотной последовательности, которая расщепляется ферментом, специфичным для аминокислотной последовательности в таком сайте (например, протеазами).

Химия связывания/конъюгации, применяемая для связывания пептидов/пептидных п-меров с биополимерным каркасом (например, через гетеробифункциональные соединения, такие как GMBS и, конечно, также другие, как описано в "Bioconjugate Techniques", Greg T. Hermanson) или применяемая для конъюгирования спейсера к пептидам в контексте настоящего изобретения также может быть выбрана из способов, известных специалистам в данной области техники. Сам биополимерный каркас может быть получен рекомбинантным путем или получен из природных источников.

В контексте настоящего документа термин "специфичный для", как в выражении "молекула А, специфичная для молекулы В", означает, что молекула А имеет предпочтение связывания для молекулы В по сравнению с другими молекулами в организме субъекта. Как правило, это означает, что молекула А (например, антитело) имеет константу диссоциации (также называемую "аффинностью") по отношению к молекуле В (такой как антиген, особенно его связывающий эпитоп), которая ниже (т.е. "сильнее, чем") 1000 нМ, предпочтительно менее 100 нМ, более предпочтительно менее 50 нМ, даже более предпочтительно менее 10 нМ, особенно предпочтительно менее 5 нМ.

В контексте настоящего документа "UniProt" относится к универсальному ресурсу белковых структур. UniProt представляет собой исчерпывающий ресурс для данных о последовательностях белков и аннотированных данных. UniProt представляет собой результат сотрудничества Европейского института биоинформатики (EMBL-EBI), Швейцарского института биоинформатики SIB и Информационного белкового ресурса (PIR). Во всех трех институтах более 100 человек задействованы для выполнения различных задач, таких как курирование баз данных, разработка программного обеспечения и поддержка. Адрес в сети Интернет: <http://www.uniprot.org/>

Записи в базах данных UniProt идентифицируются по их кодам доступа (обозначенным в контексте настоящего документа, например, "код доступа UniProt" или кратко "UniProt", за которым следует код доступа), обычно такой код состоит из шести буквенно-цифровых знаков (например, "Q1HVF7"). Если не указано иное, применяемые в настоящем документе регистрационные номера относятся к записям в базе знаний Protein Knowledgebase (UniProtKB) UniProt. Если не указано иное, состояние базы данных UniProt

для всех упомянутых в настоящем документе записей относится к 13 февраля 2019 г. (UniProt/UniProtKB Release 2019_02).

В контексте настоящей заявки варианты последовательности (обозначенные как "естественный вариант" в UniProt) явно включены при ссылке на запись в базе данных UniProt.

"Процент (%) идентичности аминокислотной последовательности" или "X % идентичности" (например, "70 % идентичности") по отношению к эталонной полипептидной или белковой последовательности определен как процент идентичных аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые являются идентичными аминокислотным остаткам в эталонной полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Выравнивание для определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в данной области техники, например, с применением общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2, Megalign (DNASTAR) или приложение "needle" для попарного выравнивания последовательностей программного пакета EMBOSS. Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Однако для целей настоящего изобретения % значения идентичности аминокислотной последовательности рассчитывают с применением выравнивания последовательностей компьютерной программы "needle" пакета программного обеспечения EMBOSS (общедоступно в European Molecular Biology Laboratory; Rice et al., EMBOSS: the European Molecular Biology Open Software Suite, Trends Genet. 2000 Jun;16(6):276-7, PMID: 10827456).

Доступ к программе "needle" можно получить по адресу в сети Интернет http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/ или загрузить для локальной установки как часть пакета EMBOSS по адресу в сети Интернет <http://emboss.sourceforge.net/>. Программа работает во многих широко применяемых операционных системах UNIX, таких как Linux.

Для выравнивания двух белковых последовательностей программу "needle" предпочтительно запускать со следующими параметрами:

Командная строка: `needle -auto -stdout -asequence SEQUENCE_FILE_A -bsequence SEQUENCE_FILE_B -datafile EBLOSUM62 -gapopen 10.0 -gapextend 0.5 -endopen 10.0 -endextend 0.5 -aformat3 pair -sprotein1 -sprotein2 (Align_format: pair Report_file: stdout)`

% идентичности аминокислотной последовательности данной аминокислотной последовательности А, с или к данной аминокислотной последовательности В (которая альтернативно может быть сформулирована как данная аминокислотная последовательность А, которая имеет или содержит определенный % идентичности аминокислотной последовательности с или к данной аминокислотной последовательности В) рассчитывают следующим образом:

В 100 раз больше дроби X/Y

где X представляет собой количество аминокислотных остатков, подсчитанных программой выравнивания последовательностей "needle" как идентичные совпадения при выравнивании А и В, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в В. Следует понимать, что когда длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности аминокислотной последовательности от А до В не будет равен % идентичности аминокислотной последовательности от В до А. В случаях, когда "последовательность А составляет более N % идентичности всей последовательности В", Y представляет собой длину всей последовательности В (т.е. полное количество аминокислотных остатков в В). Если специально не указано иное, все значения % идентичности аминокислотной последовательности, применяемые в настоящем документе, получены, как описано в непосредственно предшествующем абзаце, с применением компьютерной программы "needle".

Настоящее изобретение также относится к следующим вариантам осуществления:

Вариант осуществления 1. Соединение, содержащее

- биополимерный каркас и по меньшей мере
- первый пептидный n-мер общей формулы:

$P(-S-P)_{(n-1)}$ и

- второй пептидный n-мер общей формулы:

$P(-S-P)_{(n-1)},$

где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

где независимо для каждого из пептидных n -меров, n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 1, предпочтительно по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, особенно предпочтительно по меньшей мере 4,

где каждый из пептидных n -меров связан с биополимерным каркасом, предпочтительно каждый через линкер.

Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1, где по меньшей мере в одном случае P представляет собой циклический пептид, предпочтительно где по меньшей мере в 10 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды и даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, особенно предпочтительно во всех случаях P представляют собой циклические пептиды.

Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2, где независимо для каждого из пептидных n -меров n равно по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, еще более предпочтительно по меньшей мере 4.

Вариант осуществления 4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где независимо для каждого из пептидных n -меров n равно менее 10, предпочтительно менее 9, более предпочтительно менее 8, даже более предпочтительно менее 7 и даже еще более предпочтительно менее 6, особенно предпочтительно менее 5.

Вариант осуществления 5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где для каждого из пептидных n -меров n равно 2.

Вариант осуществления 6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где по меньшей мере один случай P представляет собой P_a и/или по меньшей мере один случай P представляет собой P_b ,

где P_a представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

где P_b представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот.

Вариант осуществления 7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, где независимо в каждом случае P представляет собой P_a или P_b .

Вариант осуществления 8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где в первом пептидном n -мере каждый случай P представляет собой P_a , и во втором пептидном n -мере каждый случай P представляет собой P_b .

Вариант осуществления 9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где

первый пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_a$, и второй пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_a$, или

первый пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_a$, и второй пептидный n -мер представляет собой $P_b - S - P_b$,

первый пептидный n -мер представляет собой $P_b - S - P_b$, и второй пептидный n -мер представляет собой $P_b - S - P_b$,

первый пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_b$,

первый пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_a$, или

первый пептидный n -мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n -мер представляет собой $P_b - S - P_b$.

Вариант осуществления 10. Соединение, содержащее

- биополимерный каркас и по меньшей мере

- первый пептидный n -мер, представляющий собой димер пептида формулы $P_a - S - P_a$ или $P_a - S - P_b$,

где P_a представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, P_b представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

где первый пептидный n -мер связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Вариант осуществления 11. Соединение по варианту осуществления 10, дополнительно содержащее второй пептидный n -мер, который представляет собой димер пептида формулы $P_b - S - P_b$ или $P_a - S - P_b$,

где второй пептидный n-мер связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Вариант осуществления 12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 и 11, где первый пептидный n-мер отличается от второго пептидного n-мера.

Вариант осуществления 13. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-12, где пептид P_a отличается от пептида P_b , предпочтительно где пептид P_a и пептид P_b представляют собой два разных эпитопа одного и того же антигена или две разные эпитопные части одного и того же эпитопа.

Вариант осуществления 14. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-13, где пептид P_a и пептид P_b содержат один и тот же фрагмент аминокислотной последовательности, где фрагмент аминокислотной последовательности имеет длину по меньшей мере 2 аминокислоты, предпочтительно по меньшей мере 3 аминокислоты, более предпочтительно по меньшей мере 4 аминокислоты, еще более предпочтительно по меньшей мере 5 аминокислот, даже более предпочтительно по меньшей мере 6 аминокислот, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 7 аминокислот, особенно предпочтительно по меньшей мере 8 аминокислот или даже по меньшей мере 9 аминокислот.

Вариант осуществления 15. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-14, где P_a и/или P_b являются циклическими.

Вариант осуществления 16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-15, где соединение содержит множество указанного первого пептидного n-мера и/или множество указанного второго пептидного n-мера.

Вариант осуществления 17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, где биополимерный каркас представляет собой белок, предпочтительно белок млекопитающего, такой как белок человека, белок примата, не относящегося к человеку, белок овцы, белок свиньи, белок собаки или белок грызуна.

Вариант осуществления 18. Соединение по варианту осуществления 17, где биополимерный каркас представляет собой глобулин.

Вариант осуществления 19. Соединение по варианту осуществления 18, где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из иммуноглобулинов, альфа-1-глобулинов, альфа-2-глобулинов и бета-глобулинов.

Вариант осуществления 20. Соединение по варианту осуществления 19, где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из иммуноглобулина G, гаптоглобина и трансферрина.

Вариант осуществления 21. Соединение по варианту осуществления 20, где биополимерный каркас представляет собой гаптоглобин.

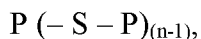
Вариант осуществления 22. Соединение по варианту осуществления 17, где биополимерный каркас представляет собой альбумин.

Вариант осуществления 23. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-22, являющееся неиммуногенным для млекопитающего, предпочтительно для человека, примата, не относящегося к человеку, овцы, свиньи, собаки или грызуна.

Вариант осуществления 24. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-23, подходящее для интракорпоральной секвестрации (или интракорпорального истощения) по меньшей мере одного антитела у субъекта, предпочтительно в кровотоке субъекта, и/или для снижения титра по меньшей мере одного антитела у субъекта, предпочтительно в кровотоке субъекта.

Вариант осуществления 25. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-24, где соединение дополнительно содержит по меньшей мере

третий пептидный n-мер общей формулы:

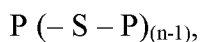


где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_c, где P_c представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, еще более предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_c является циклическим,

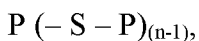
четвертый пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_d, где P_d представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

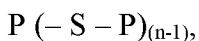
более предпочтительно, где P_d является циклическим,
пятый пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_e , где P_e представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

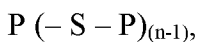
более предпочтительно, где P_e является циклическим,
шестой пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_f , где P_f представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_f является циклическим,
седьмой пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_g , где P_g представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_g является циклическим,
восьмой пептидный n-мер общей формулы:

$$P(-S-P)_{(n-1)},$$

где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, еще более предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_h , где P_h представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_h является циклическим,

девятый пептидный n -мер общей формулы:

$$P(-S-P)_{(n-1)},$$

где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_i , где P_i представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_i является циклическим,

десятый пептидный n -мер общей формулы:

$$P(-S-P)_{(n-1)},$$

где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

предпочтительно где в каждом случае P представляет собой P_j , где P_j представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

более предпочтительно, где P_j является циклическим.

Вариант осуществления 26. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-25, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, по меньшей мере в одном случае P , предпочтительно по меньшей

мере в 10 % всех случаев Р, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев Р, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев Р, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев Р, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев Р или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев Р, особенно предпочтительно во всех случаях Р, идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован одним следующих кодов доступа UniProt:

P01023, A8K2U0, P49588, Q5J TZ9, O95477, Q8IZY2, P08183, P33527, O15438, Q96IU4, P00519, P42684, Q9BYF1, P22303, Q99798, P68133, P60709, P63261, P12814, O43707, P61158, Q13705, P37023, O75077, Q9UKQ2, Q76LX8, Q6ZMM2, P35611, P07327, P00325, P35348, P25100, P08588, P07550, P25098, P35626, P30566, P43652, P02771, Q5U5Z8, Q15109, P35573, Q9UL18, Q9UKV8, O00468, P01019, P30556, Q09666, P02765, O43918, Q9Y6K8, Q02952, P14550, P15121, O95154, P02768, P00352, P49189, Q9UM73, P09923, P05187, P03971, P49418, P03950, Q9BY76, Q15327, P15144, P04083, P50995, P07355, Q3ZCQ2, P12429, P09525, P08758, P08133, O76027, Q13367, P27695, Q9BZZ5, P02647, P04114, P02749, P05067, P29972, P55087, Q8N726, P05089, Q9UNA1, P52566, Q99819, Q15052, P07306, P04424, P08243, Q9BXN1, P15336, P13637, P05026, P98194, P20648, P51164, P06576, P48047, P54252, Q8WXX7, P01185, P25311, Q9H6S1, P61769, Q13072, O75531, Q99728, P10415, P41182, P11274, O14503, Q93088, O00499, O15392, P35226, P12643, P18075, Q8N8U9, Q13873, P17213, Q9NP55, Q96DR5, Q8TDL5, P15056, Q7Z569, P38398, P51587, Q58F21, Q8IWQ3, Q8NE79, Q9Y224, Q13901, P02745, P01024, P00915, P00918, P07451, O00555, Q00975, Q9NY47, Q9Y698, Q8TC20, Q05682, P27482, P27797, P27824, P04632, P52907, P42574, Q14790, P31415, P41180, P20810, O15446, P04040, Q9NTU7, Q5M9N0, Q3V6T2, P10147, P13501, P20248, P14635, P24385, Q8ND76, P51681, P49368, P48643, P50990, Q9NZQ7, P28906, P16671, P04234, P15529, P08174, P13987, P01732, P21926, P30305, P12830, P55291, P22223, P55283, P06493, P42771, P51861, Q01850, Q9H211, P13688, P06731, Q9UNI1, P49450, P07199, Q03188, Q02224, P49454, Q9H3R5, Q92674, Q6IPU0, Q7L2Z9, A8MT69, Q5JTW2, P00751, P08603, Q03591, P36980, Q02985, Q9P2M7, O95992, Q14839, P10645, P36222, Q15782, Q9UKJ5, Q9Y259, P11229, P08172, P20309, P08173, P08912, P02708, Q9UGM1, P11230, Q8NCH0, Q99828, O75339, Q14011, Q07065, P12277, Q96MX0, P06732, A8K7I4, O95832, O75508, P30622, Q96KN2, Q12860, Q02246, Q8I WV2, O94779, Q9UQ52, P78357, Q9UHC6, Q7Z7A1, P38432, Q5TAT6, Q9UMD9, P02452, Q01955, P29400, Q14031, P12111, Q02388, Q9Y215, P49747, Q14019, P00450, P16870, Q8TCG5, P17927, Q9NS37, Q9UJA2, P02741, P02511, P53674, O95825, O75390, Q9Y600, P04141, P09919, P0DML2, Q14406, Q6UVK1, Q01459, Q9GZU7, P16410,

P35222, P53634, P07339, P08311, Q14247, O60494, Q14999, Q86UP6, P61073, P05108, P05093, P04798, P05177, P08686, P11509, P20813, P33261, P11712, P10635, P05181, P08684, Q8N907, P09172, P43146, P07585, P20711, Q16832, Q9NR30, O00571, Q86XP3, Q9NY93, O75398, P35659, P17661, Q96SL1, O94907, P10515, P09622, P36957, P24855, Q8NFT8, O00429, Q8N608, P27487, P42658, Q14195, Q9BPU6, P21728, P14416, Q08554, Q02487, Q14574, Q02413, Q14126, P32926, Q86SJ6, P15924, Q03001, Q9NRD8, Q05923, O75923, O95905, Q9NTX5, Q16610, O43854, P25101, Q15075, P68104, O00418, O95967, P01133, P00533, P20042, P38919, Q04637, P08246, Q12926, Q14576, P26378, P15502, P19622, P06733, P09104, P22413, O43768, P11171, P16422, P07099, P34913, P01588, P11678, P58107, P04626, Q96RT1, Q8IUD2, Q14264, P10768, P03372, Q9Y603, Q92817, Q9Y3B2, Q01780, Q13868, Q9NQT5, Q9NPD3, Q9NQT4, Q5RKV6, Q15024, Q96B26, Q06265, P15311, P00488, P08709, P00451, P00740, P15090, Q14320, P48023, P49327, Q8TES7, P22087, P35555, Q75N90, P09467, P12319, O75015, O75636, Q7L513, P02675, P11362, P62942, Q9UIM3, P20930, Q14315, O75955, Q14254, O43155, P35916, P02751, Q04609, P01225, Q12841, O95954, P02794, P02792, P09958, P35637, P51114, Q9UM11, P35575, O95166, P60520, Q9UBS5, O75899, Q99259, Q05329, Q13065, P22466, Q14376, P04406, P41250, P01350, P15976, P50440, P02774, P01275, Q8N6F7, P23434, P55107, P50395, P56159, Q9UJY5, P01241, P01286, Q9UBU3, P09681, O14908, P29033, Q9NS71, Q6ZMI3, P23415, P15104, Q6IB77, P49915, Q13823, P01148, P30968, Q92805, Q08379, Q08378, Q13439, A6NI86, A8MQT2, Q14789, P07359, P55259, P40197, Q9HCN6, P14770, Q9NQX3, P06744, Q13098, P24298, P18283, P42261, P42262, P42263, P48058, O43424, P39086, Q13002, Q16478, Q05586, Q12879, Q13224, Q4V328, Q13255, P41594, P28799, P07492, P08263, P21266, P78417, P09211, Q00403, P35269, P25092, P08236, P02724, P07305, P16104, O75367, P84243, P12081, Q96D42, P68871, Q13547, Q92769, O15379, P56524, Q9UQL6, P19113, Q9UBI9, P51858, Q00341, Q9NRV9, O00291, O75146, P54198, P16402, P58876, P62805, P19367, P09429, P26583, P04035, Q01581, P54868, P05114, P05204, Q14541, P09651, P22626, Q99729, Q14103, P52597, P31943, P31942, P61978, P14866, Q8WVV9, Q9NSC5, Q99714, Q7Z5P4, P14060, P08238, P14625, P0DMV8, P0DMV9, P34932, P11021, P11142, P04792, Q12988, P10809, Q92598, P08908, Q13639, Q9Y4L1, P10997, Q05084, Q9UMF0, O75874, Q5TF58, Q16666, Q9BYX4, P01563, P01574, P01579, Q9NWB7, P05019, P08069, P01344, Q9NZI8, Q9Y6M1, O00425, P11717, P18065, P17936, P01876, P01877, P01854, P01857, P01859, P01860, P01861, A6NGN9, Q8N6C5, P22301, Q13651, Q08334, Q14005, Q16552, Q96PD4, Q14116, P01583, P01584, P14778, P60568, Q9GZX6, P08700, P05112, P05231, P40189, Q96LU5, Q9NV31, P29218, O14732, P12268, Q9NQS7, P01308, Q96T92, P06213, P46940, Q14653, Q13568, P35568, P17301, P08514,

P23229, P20701, P11215, P05107, P05106, P16144, Q14643, Q9Y6Y0, O60674, P17275, Q15046, P16389, P22459, Q9UK17, Q9NZI2, Q9NS61, P78508, P48050, P51787, O43525, Q8N5I3, Q6PI47, P35968, Q9Y4F3, Q96Q89, P43626, P43628, Q5JT82, Q53G59, Q8IXQ5, Q9UKR3, P03952, P26715, P26717, Q13241, P13645, P02533, P19012, P08779, Q04695, P05783, P08727, P12035, Q8N1N4, P05787, Q9NSB2, O15230, P11047, P13473, Q14739, P31025, P13796, P07195, P01130, Q9Y2U8, P09382, P05162, P17931, Q08380, Q3ZCW2, O95970, Q5TDP6, P22888, P49917, P07098, P02545, P20700, Q03252, P61968, P29536, P08519, Q07954, P98164, O75096, Q8TF66, Q32MZ4, Q8ND56, Q9Y4Z0, P02788, Q17RY6, P20645, Q8NHW3, P20916, P43358, O15479, O60732, Q9H0U3, P46821, P11137, Q16584, O43318, P45984, Q16644, P21941, O00339, P56270, P02144, Q9UIS9, P11226, P02686, Q01726, P32245, Q8IVS2, Q99705, Q969V1, Q8TDD5, Q8NE86, P40925, Q00987, O00255, P50579, P46013, Q16655, P03956, P45452, P08253, P09237, P14780, Q13201, Q13875, Q16653, Q13724, Q14149, Q9UBU8, O00566, Q99547, P40238, P05164, Q00013, Q9NZW5, P25189, P22897, Q9Y605, P82909, P43246, P52701, Q13421, P26038, Q9UJ68, P26927, Q13043, Q04912, Q9NZJ7, Q86UE4, P15941, Q8WXI7, O15146, Q9UIF7, P10242, P01106, Q99417, P12524, Q8N699, P12882, P35580, P35749, Q9UKX3, Q7Z406, Q9Y2K3, Q9UKX2, P11055, Q9Y623, P13533, P12883, A7E2Y1, P13535, P35579, B0I1T2, P54296, Q14CX7, E9PAV3, Q13765, Q8WY41, Q96I59, Q9UBB6, Q9UHB4, Q00604, P28331, P20929, P07196, P07197, Q8NG66, Q8TD19, O60524, O94856, P01138, Q8N4C6, P30414, P59047, Q8N427, Q13253, Q15155, P29475, P51513, Q9UNW9, P55786, O60500, P06748, P01160, P17342, P01303, Q9Y5X4, Q8IXM6, Q9ULB1, Q9HDB5, Q9Y4C0, Q9NXX6, P04629, Q16620, Q16288, Q02818, P80303, Q14980, P49790, Q8TEM1, O15504, Q14990, Q5BJF6, Q9ULJ1, Q6UX06, P78380, P41143, P35372, Q9P0S3, Q92791, Q9UQ80, Q13310, Q9UM07, Q7Z2X7, Q5JRK9, Q96GU1, Q13177, Q99497, P09874, P40424, Q15154, P12004, P29120, Q8WUM4, O95263, O76083, P16234, P09619, O00330, P30101, Q8N165, O00151, Q5T2W1, P16284, P02776, P10720, P35080, P18669, P00558, O95394, P35232, Q99623, Q9BVI0, Q92576, O43175, P11309, O75364, Q9Y446, P04054, Q13018, P16885, Q15149, Q9H7P9, P40967, P29590, Q01453, Q9NR77, P54277, P16233, P54317, Q8ND90, Q9UL42, P00491, Q9H9Y6, O14802, Q99575, P16435, Q15063, Q01851, Q12837, Q15181, P62937, O60437, P35813, P01298, Q9HAZ2, P32119, Q13162, P30041, P13727, Q92954, P17612, P17252, P01236, P04553, P04554, O60678, P04070, Q9UNN8, P54821, Q99811, P07477, P24158, Q9BXM0, O43653, O75475, P20618, P40306, P49721, P28074, P28062, P28065, P61289, Q6PGN9, P26599, Q8WV60, P01270, P06454, Q06124, Q9Y2R2, P08575, Q12913, Q16849, Q92932, Q86Y79, Q9UHX1, P20472, Q9BRP8, P51153, Q9UI14, Q15276, P63244, Q92878, Q06609, P04049, Q15311, Q9UKM9, Q14498, P38159, P10745, Q06330, P53805, O95199, Q9P258,

P35243, P46063, P05451, Q8IX06, P57771, P08100, P12271, O60930, O00584, Q9ULK6, Q99942, Q9UBF6, P13489, O75116, Q01973, P15927, Q9Y2J0, Q9UNE2, Q02878, P05388, P05386, P05387, Q9BUL9, P78346, P78345, P62277, P60866, O75676, O43159, Q15404, O00442, Q92541, Q9NQC3, Q9Y265, Q9Y230, P48443, P21817, Q92736, P31151, P04271, P0DJI8, P0DJI9, P10523, P49591, O43290, Q99590, Q8WTV0, Q14108, P13521, P05408, Q14524, Q9BWW7, P34741, Q86SQ7, Q9UDX4, Q13228, P16109, P04279, Q9HC62, P49908, Q9HD40, P01009, P05543, P30740, P29508, P48594, P35237, P05121, P07093, P05155, Q9BYW2, Q7Z333, Q8N474, Q9BWM7, Q99961, O15266, O60902, Q9NYZ4, Q9Y336, Q9H0K1, Q14190, Q13239, Q14493, Q9H0C2, P12235, P05141, Q9H2B4, O43511, P11168, Q8IWU4, O00400, P08195, Q8IWA5, P48751, Q9Y6R1, Q9BRV3, Q92911, P37840, O76070, P08621, P09012, P14678, P09234, P62314, P62316, P62318, P62304, P62306, P62308, P63162, O14512, P00441, P04179, Q9BQB4, O00570, P56693, P35716, O15370, O60248, Q9UN79, O95416, Q9H6I2, P35713, P48431, Q9Y651, P41225, O94993, Q06945, P35711, P35712, Q9BT81, P57073, P48436, P08047, P23497, Q13342, Q9H930, Q15506, Q8N0X2, P00995, P16150, O43791, P10451, Q8TCT8, Q8TCT7, Q8TCT6, Q13813, Q13501, P10124, P61011, O76094, Q05066, P05455, O43805, P61278, Q13586, Q9P246, P31948, P49842, P16949, Q7Z7C7, Q13033, O75558, P61266, Q13190, Q8IWZ8, Q9Y2Z0, Q8IWU6, P63165, P61956, P17600, P08247, P21579, P37837, Q15633, Q13148, P26639, Q9NYW0, P20226, O60806, P24557, P17987, O60522, O14746, P02787, P05549, Q92734, P10646, P02786, P01266, P01137, P21980, Q08188, P49221, P07204, P40225, P10827, P10828, Q9UPZ6, P31483, P29401, Q9Y490, O60602, Q8TDI7, P17152, P42167, P42166, P01375, O00300, P43489, P19237, P48788, P19429, P13805, P45379, P45378, P09430, Q8NDV7, P11387, Q969P6, P11388, Q13472, O95985, P04637, Q9H3D4, O15350, P60174, P09493, P07202, P12270, P56180, O43280, Q92519, Q96RU7, P19474, O15164, Q9UPN9, Q6AZZ1, P10155, P48995, Q13507, Q7Z4N2, Q7Z2W7, Q9HBA0, Q9BZW7, P01222, P16473, Q9H2G4, Q14166, Q8WZ42, P02766, P07437, O00294, Q15672, Q9P2K2, Q86VQ3, Q6A555, P14679, Q9BZF9, Q13404, Q14139, O95155, P11441, Q9UMX0, P17480, P09936, P15374, Q9Y3C8, P19224, P16662, P07911, Q8TCY9, Q9Y6N9, Q13107, P63027, Q15836, P18206, P55072, P21796, P08670, P04275, O75083, Q14191, P98170, Q13426, P13010, P12956, P67809, Q9Y2T7, O43829, Q13105, Q15915, O95409, Q8N9L1, Q9UDV7, Q9Y3S2, Q9UL40, Q14966, Q9H0M5, Q9Y5V0, Q96C28, Q9H5H4,

A9RAI0, B5SUY7, O41855, O56137, O56139, P03135, P04133, P04882, P08362, P10269, P12538, P69353, Q5Y9B2, Q5Y9B4, Q65311, Q6JC40, Q6VGT5, Q8JQF8, Q8JQG0, Q98654, Q9WBP8, Q9YIJ1, Q1HVF7, P03211, Q13585, P04233, O15523, O14602, Q30201,

P01891, P01892, P04439, P05534, P10314, P10316, P13746, P16188, P16189, P16190, P18462, P30443, P30447, P30450, P30453, P30455, P30456, P30457, P30459, P30512, Q09160, P01889, P03989, P10319, P18463, P18464, P18465, P30460, P30461, P30462, P30464, P30466, P30475, P30479, P30480, P30481, P30483, P30484, P30485, P30486, P30487, P30488, P30490, P30491, P30492, P30493, P30495, P30498, P30685, Q04826, Q29718, Q29836, Q29940, Q31610, Q31612, Q95365, P04222, P10321, P30499, P30501, P30504, P30505, P30508, P30510, Q07000, Q29865, Q29960, Q29963, Q95604, Q9TNN7, P28067, P28068, P06340, P13765, P20036, P04440, P01909, P01906, P01920, P05538, P01903, P01911, P01912, P04229, P13760, P13761, P20039, Q29974, Q30134, Q30167, Q5Y7A7, Q95IE3, Q9GIY3, Q9TQE0, P79483, P13762, Q30154, P13747, P30511, P17693, Q9BY66, Q29983, Q29980, P22090, Q03519, O14607, P08048, в частности, где фрагмент последовательности содержит или состоит из последовательности капсидного белка AAV-8 LQQQNT (SEQ ID NO: 18), TTTGQNNNS (SEQ ID NO: 19) или GTANTQ (SEQ ID NO: 20),

необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 27. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-26, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_a идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован одним из кодов доступа UniProt, перечисленных в варианте осуществления 26,

необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 28. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-27, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_b идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован одним из кодов доступа UniProt, перечисленных в варианте осуществления 26,

необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 29. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-28, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, пептида P_a идентична фрагменту последовательности белка и вся последовательность, необязательно за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, пептида P_b идентична такому же или другому, предпочтительно другому фрагменту последовательности того же белка, где белок идентифицирован одним из кодов доступа UniProt, перечисленные в варианте осуществления 26,

необязательно где указанный фрагмент последовательности и/или указанный другой фрагмент последовательности содержат не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 30. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-29, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или С-концевого цистеина, по меньшей мере в одном случае P , предпочтительно по меньшей мере в 10 % всех случаев P , более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев P , еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев P , даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев P , даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев P или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев P , особенно предпочтительно во всех случаях P , идентична фрагменту аминокислотной последовательности ингибитора альфа-1-протеиназы, альглюцеразы, талиглюцеразы альфа, пегадемазы, агалсидазы бета, альглюкозидазы альфа, ларонидазы, идурсульфазы, элосульфазы альфа, галсульфазы, себелипазы альфа, церлипопазы альфа, себелипазы альфа, асфотазы альфа, элапегадемазы, олипудазы альфа, велманазы альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназы, расбуриказы, пеглотиказы, человеческого антитромбина III, ингибитора плазменной протеазы C1, тукокотога альфа, дротрекогина альфа, эмицизумаба, рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VIIa, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, фактора фон Виллебранда человека, сусоктокога альфа, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, антигемофильного фактора, человеческого рекомбинантного опрелвекина, альдеслейкина, рилонацепта, анакинра, денилейкин дифтитокса, эритропоэтина, интерферона бета-1a, интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфакона-1, интерферона гамма-1b, рекомбинантного интерферона альфа-2b, гормона роста (UniProt P01241), инсулина (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидного гормона (UniProt P01270), тиреотропина альфа, хориогонадотропина альфа, фоллитропина, лютропина альфа, соматотропина, альбиглутида, метрелептина,

корифоллитропина альфа, филграстима, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермина, палифермина, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермина, палифермина, тасонермина, афлиберцепта, рилонацепта, ромиплостима, таграксосуфуса, эфморектокога альфа, эфтреонакога альфа, рилонацепта, белатацепта, атацицепта, альбутрепенонакога альфа, дулаглутид, этанерцепта, асфотазы альфа, натализумаба, ритуксимаба, адалимумаба, ипилимумаба, трастузумаба, бевацизумаба, эволюкумаба, иксекизумаба, омализумаба, тепротумумаба, идаруцизумаба, цетуксимаба, опортузумаб монатокса, ибритумомаб тиуксетана, абциксимаба, ритуксимаба, офатумумаба, эренумаба, эмицизумаба или атезолизумаба,

необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 31. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-30, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида R_a идентична фрагменту аминокислотной последовательности ингибитора альфа-1-протеиназы, альглюцеразы, талиглюцеразы альфа, пегадемазы, агалсидазы бета, альглюкозидазы альфа, ларонидазы, идурсульфазы, элосульфазы альфа, галсульфазы, себелипазы альфа, церлипазы альфа, себелипазы альфа, асфотазы альфа, элапегадемазы, олипудазы альфа, велманазы альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназы, расбуриказы, пеглотиказы, человеческого антитромбина III, ингибитора плазменной протеазы C1, турококтога альфа, дротрекогина альфа, эмицизумаба, рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VIIa, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, фактора фон Виллебранда человека, сусоктокога альфа, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, антигемофильного фактора, рекомбинантного человеческого, опрелвекина, альдеслейкина, рилонацепта, анакинра, денилейкин дифтитокса, эритропоэтина, интерферона бета-1a, интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфакона-1, интерферона гамма-1b, рекомбинантного интерферона альфа-2b, гормона роста (UniProt P01241), инсулина (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидного гормона (UniProt P01270), тиреотропина альфа, хориогонадотропина альфа, фоллитропина, лютропина альфа, соматотропина, альбиглутид, метрелептина, корифоллитропина альфа, филграстима, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермина, палифермина, GCSF (UniProt P09919), IGF2

(UniProt P01344), бекаплермина, палифермина, тасонермина, афлиберцепта, рилонацепта, ромиплостима, таграксосуфуса, эфморектокога альфа, эфтренонакога альфа, рилонацепта, белатацепта, атацицепта, альбутрепенонакога альфа, дулаглутид, этанерцепта, асфотазы альфа, натализумаба, ритуксимаба, адалимумаба, ипилимумаба, трастузумаба, бевацизумаба, эволокумаба, иксекизумаба, омализумаба, тепротумумаба, идаруцизумаба, цетуксимаба, опортузумаб монатокса, ибритумумаб тиуксетана, абциксимаба, ритуксимаба, офатумумаба, эренумаба, эмицизумаба или атезолизумаба,

необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 32. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-31, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида Р_b идентична фрагменту аминокислотной последовательности ингибитора альфа-1-протеиназы, альглюцеразы, талиглюцеразы альфа, пегадемазы, агалсидазы бета, альглюкозидазы альфа, ларонидазы, идурсульфазы, элосульфазы альфа, галсульфазы, себелипазы альфа, церлипазы альфа, себелипазы альфа, асфотазы альфа, элапегадемазы, олипудазы альфа, велманазы альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназы, расбуриказы, пеглотиказы, человеческого антитромбина III, ингибитора плазменной протеазы C1, турококтога альфа, дротрекогина альфа, эмицизумаба, рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VIIa, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, фактора фон Виллебранда человека, сусоктокога альфа, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, антигемофильного фактора, рекомбинантного человеческого, опрелвекина, альдеслейкина, рилонацепта, анакинра, денилейкин дифтитокса, эритропоэтина, интерферона бета-1a, интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфакона-1, интерферона гамма-1b, рекомбинантного интерферона альфа-2b, гормона роста (UniProt P01241), инсулина (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидного гормона (UniProt P01270), тиреотропина альфа, хориогонадотропина альфа, фоллитропина, лютропина альфа, соматотропина, альбиглутид, метрелептина, корифоллитропина альфа, филграстима, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермина, палифермина, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермина, палифермина, тасонермина, афлиберцепта, рилонацепта, ромиплостима, таграксосуфуса, эфморектокога альфа, эфтренонакога альфа, рилонацепта, белатацепта, атацицепта, альбутрепенонакога альфа, дулаглутид, этанерцепта, асфотазы

альфа, натализумаба, ритуксимаба, адалимумаба, ипилимумаба, трастузумаба, бевацизумаба, эволокумаба, иксекизумаба, омализумаба, тепротумумаба, идаруцизумаба, цетуксимаба, опортузумаб монатокса, ибритумомаб тиуксетана, абциксимаба, ритуксимаба, офатумумаба, эренумаба, эмицизумаба или атезолизумаба,

необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 33. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32, где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_a идентична фрагменту аминокислотной последовательности и вся последовательность, необязательно за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_b идентична такому же или другому, предпочтительно другому фрагменту последовательности той же аминокислотной последовательности, где аминокислотная последовательность представляет собой аминокислотную последовательность ингибитора альфа-1-протеиназы, альглюцеразы, талиглюцеразы альфа, пегадемазы, агалсидазы бета, альглюкозидазы альфа, ларонидазы, идурсульфазы, элосульфазы альфа, галсульфазы, себелипазы альфа, церлипоназы альфа, себелипазы альфа, асфотазы альфа, элапегадемазы, олипудазы альфа, велманазы альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназы, расбуриказы, пеглотиказы, человеческого антитромбина III, ингибитора плазменной протеазы C1, турококтога альфа, дротрекогина альфа, эмицизумаба, рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VIIa, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, фактора фон Виллебранда человека, сусоктокога альфа, рекомбинантного человеческого антигемофильного фактора, антигемофильного фактора, рекомбинантного человеческого, опрелвекина, альдеслейкина, рилонацепта, анакинра, денилейкин дифтитокса, эритропоэтина, интерферона бета-1a, интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфакона-1, интерферона гамма-1b, рекомбинантного интерферона альфа-2b, гормона роста (UniProt P01241), инсулина (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидного гормона (UniProt P01270), тиреотропина альфа, хориогонадотропина альфа, фоллитропина, лютропина альфа, соматотропина, альбиглутида, метрелептина, корифоллитропина альфа, филграстима, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермина, палифермина, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермина, палифермина, тасонермина, афлиберцепта, рилонацепта, ромиплостима, таграксифуса, эфмороктокога альфа,

эфтренонакога альфа, рилонацепта, белатацепта, атацицепта, альбутрепенонакога альфа, дулаглутид, этанерцепта, асфотазы альфа, натализумаба, ритуксимаба, адалимумаба, ипилимумаба, трастузумаба, бевацизумаба, эволокумаба, иксекизумаба, омализумаба, тепротумумаба, идаруцизумаба, цетуксимаба, опортузумаб монатокса, ибритумомаб тиуксетана, абциксимаба, ритуксимаба, офатумумаба, эренумаба, эмицизумаба или атезолизумаба,

необязательно где указанный фрагмент последовательности и/или указанный другой фрагмент последовательности содержат не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 34. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-33, где каждый из пептидных n-меров ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно каждый через линкер.

Вариант осуществления 35. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-34, где по меньшей мере один из указанных линкеров выбран из дисульфидных мостиков и молекул ПЭГ.

Вариант осуществления 36. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-35, где по меньшей мере один из спейсеров S выбран из молекул ПЭГ или гликанов.

Вариант осуществления 37. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-36, где по меньшей мере один случай Р представляет собой P_a и по меньшей мере один случай Р представляет собой P_b ,

где P_a представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где P_b представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где вся последовательность, optionally, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_a идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован кодом доступа UniProt P02708, O15146 или O75096, где указанный фрагмент последовательности optionally содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены,

где вся последовательность, optionally, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_b идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован кодом доступа UniProt P02708, O15146 или O75096,

необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 38. Соединение по любому из вариантов осуществления 14-37, где, в частности, для P_a и/или P_b , указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент последовательности, состоящей из аминокислот с 21 по 255 последовательности альфа-субъединицы AChR, идентифицированной кодом доступа UniProt P02708 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)).

Вариант осуществления 39. Соединение по любому из вариантов осуществления 14-38, где, в частности, для P_a и/или P_b , указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент последовательности LKWNPPDDYGGVKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 1), предпочтительно последовательности WNPDDYGGVK (SEQ ID NO: 2) или VKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 3).

Вариант осуществления 40. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-39, где пептид P_a и/или пептид P_b состоят из последовательности VKKIHIPSEKG (SEQ ID NO: 4), необязательно, с N-концевым и/или C-концевым остатком цистеина.

Вариант осуществления 41. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-40, где первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$.

Вариант осуществления 42. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-40, где пептид P_a и пептид P_b содержат один и тот же фрагмент аминокислотной последовательности, где фрагмент аминокислотной последовательности имеет длину по меньшей мере 5 аминокислот, даже более предпочтительно по меньшей мере 6 аминокислот, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 7 аминокислот, особенно предпочтительно по меньшей мере 8 аминокислот или даже по меньшей мере 9 аминокислот.

Вариант осуществления 43. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-36, где по меньшей мере один случай P представляет собой P_a и по меньшей мере один случай P представляет собой P_b ,

где P_a представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где P_b представляет собой пептид с длиной последовательности от 5 до 13, предпочтительно от 7 до 13 аминокислот,

где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_a идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован кодом доступа UniProt Q1HVF7, P03211, Q13585 или P30556, где необязательно указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены,

где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, пептида P_b идентична фрагменту последовательности белка, где белок идентифицирован кодом доступа UniProt Q1HVF7, P03211, Q13585 или P30556, где необязательно указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 44. Соединение по любому из вариантов осуществления 14-36 и 43, где, в частности для P_a и/или P_b , указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент последовательности RPQKRPSICGCKGTH (SEQ ID NO: 5) или RPQKRPSICGCKGAH (SEQ ID NO: 6), предпочтительно последовательности KRPSCICGCK (SEQ ID NO: 7).

Вариант осуществления 45. Соединение по любому из вариантов осуществления 14-36 и 43-44, где, в частности для P_a и/или P_b , указанный фрагмент последовательности белка представляет собой фрагмент любой из последовательностей MILNSSTEDGIKRIQDDCPKAGRHNHYI (SEQ ID NO: 8), TAMEYRWPFNGNYLCK (SEQ ID NO: 9), AIIHRNVFFIENTNITVCAFHYESQNSTLP (SEQ ID NO: 10), DVLIQLGIIRDCR (SEQ ID NO: 11), более предпочтительно последовательности AFHYESQ (SEQ ID NO: 12).

Вариант осуществления 46. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-36 и 43-45, где пептид P_a и/или пептид P_b состоят из последовательности GRPQKRPSICG (SEQ ID NO: 13), необязательно с N-концевым и/или C-концевым остатком цистеина.

Вариант осуществления 47. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-36 и 43-46, где первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$.

Вариант осуществления 48. Соединение по любому из вариантов осуществления 6-36 и 43-47, где пептид P_a и пептид P_b содержат один и тот же фрагмент аминокислотной

последовательности, где фрагмент аминокислотной последовательности имеет длину по меньшей мере 5 аминокислот, даже более предпочтительно по меньшей мере 6 аминокислот, даже еще более предпочтительно по меньшей мере 7 аминокислот, особенно предпочтительно по меньшей мере 8 аминокислот или даже по меньшей мере 9 аминокислот.

Вариант осуществления 49. Соединение, предпочтительно для секвестрации (или истощения) антител к мышечному никотиновому ацетилхолиновому рецептору (AChR) человека, антител к рецептору мышечно-специфической тирозинкиназы человека и/или антител к белку, связанному с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, присутствующим у человека, где соединение, содержит биополимерный каркас и по меньшей мере два пептида с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот,

где каждый из пептидов независимо содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности альфа-субъединицы AChR, идентифицированной кодом доступа UniProt P02708 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)), или последовательности рецептора мышечно-специфической тирозинкиназы, идентифицированной кодом доступа UniProt O15146 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)), или последовательности белка, связанного с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, идентифицированной кодом доступа UniProt O75096 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так что образуется мимотоп)), где пептиды ковалентно связаны с биополимерным каркасом,

где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из человеческих глобулинов и человеческого альбумина.

Вариант осуществления 50. Соединение по варианту осуществления 49, где по меньшей мере два пептида содержат пептид P_1 и пептид P_2 , где P_1 и P_2 содержат

одинаковый фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот альфа-субъединицы AChR, где P₁ и P₂ присутствуют в виде димера пептида

P₁ – S – P₂, где S представляет собой непептидный спейсер, где димер пептида ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Вариант осуществления 51. Соединение по варианту осуществления 49 или 50, где указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот альфа-субъединицы AChR представляет собой фрагмент последовательности, состоящей из аминокислот с 21 по 255 последовательности альфа-субъединицы AChR, идентифицированной кодом доступа UniProt P02708 (необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп)).

Вариант осуществления 52. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-51, где указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот альфа-субъединицы AChR представляет собой фрагмент последовательности LKWNPPDDYGGVKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 1), предпочтительно последовательности WNPDDYGGVK (SEQ ID NO: 2) или VKKIHIPSEK (SEQ ID NO: 3), необязательно, где фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены (например, так, что образуется мимотоп).

Вариант осуществления 53. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-52, где пептиды имеют длину последовательности от 8 до 13 аминокислот, предпочтительно от 9 до 12 аминокислот, более предпочтительно от 10 до 12 аминокислот, еще более предпочтительно где пептиды состоят из последовательности VKKIHIPSEKG (SEQ ID NO: 4) необязательно с N-концевым и/или C-концевым остатком цистеина.

Вариант осуществления 54. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-53, где соединение дополнительно содержит по меньшей мере один пептид с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот, где по меньшей мере один пептид содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности рецептора мышечно-специфической тирозинкиназы, идентифицированной кодом доступа UniProt O15146, или последовательности белка, связанного с человеческим рецептором липопротеинов низкой плотности 4, идентифицированной кодом доступа UniProt O75096,

где по меньшей мере один пептид ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Вариант осуществления 55. Соединение, предпочтительно для секвестрации (или истощения) антител к ядерному антигену 1 вируса Эпштейна-Барра (EBNA-1), антител к рецептору, связанному с мелатонином человека (GPR50) и/или антител к рецептору ангиотензина II типа 1 человека (AT1AR), присутствующих у человека, где соединение, содержит биополимерный каркас и по меньшей мере два пептида с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот,

где каждый из пептидов независимо содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности EBNA1, идентифицированной кодом доступа UniProt Q1HVF7 или P03211, или последовательности GPR50, идентифицированной кодом доступа UniProt Q13585, или последовательности рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1AR), идентифицированной кодом доступа UniProt P30556, где пептиды ковалентно связаны с биополимерным каркасом,

где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из человеческих глобулинов, предпочтительно из группы, состоящей из человеческих иммуноглобулинов и человеческого гаптоглобина и человеческого альбумина.

Вариант осуществления 56. Соединение по варианту осуществления 55, где по меньшей мере два пептида содержат пептид P_1 и пептид P_2 , где P_1 и P_2 содержат одинаковый фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот указанной последовательности EBNA1 или указанной последовательности GPR50, где P_1 и P_2 присутствуют в форме димера пептида $P_1 - S - P_2$, где S представляет собой непептидный спейсер, где димер пептида ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Вариант осуществления 57. Соединение по варианту осуществления 55 или 56, где указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот представляет собой фрагмент последовательности RPQKRPSICGCKGTH (SEQ ID NO: 5) или RPQKRPSICGCKGAH (SEQ ID NO: 6), предпочтительно последовательности KRPSCIGCK (SEQ ID NO: 7), и/или где пептиды имеют длину последовательности от 8 до 13 аминокислот, предпочтительно от 9 до 12 аминокислот, более предпочтительно от 10 до 12 аминокислот, еще более предпочтительно где по меньшей мере один из по меньшей мере двух, предпочтительно каждый из пептидов состоит из последовательности GRPQKRPSICG (SEQ ID NO: 13), необязательно, с N-концевым и/или C-концевым остатком цистеина.

Вариант осуществления 58. Соединение по любому из вариантов осуществления 55-57, где указанный фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот представляет собой фрагмент любой из последовательностей MILNSSTEDGIKRIQDCPKAGRHNYYI (SEQ ID NO: 8), TAMEYRWPFNGNYLCK (SEQ ID NO: 9), AIIHRNVFFIENTNITVCAFHYESQNSTLP (SEQ ID NO: 10), DVLIQLGIIRDCR (SEQ ID NO: 11), более предпочтительно последовательности AFHYESQ (SEQ ID NO: 12).

Вариант осуществления 59. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-58, где соединение дополнительно содержит по меньшей мере один пептид с длиной последовательности от 7 до 13 аминокислот, где по меньшей мере один пептид содержит фрагмент последовательности от 7 до 13 аминокислот последовательности рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1AR), идентифицированной кодом доступа P30556 UniProt, предпочтительно любой из последовательностей MILNSSTEDGIKRIQDDCPKAGRHNYYI (SEQ ID NO: 8), TAMEYRWPFNGNYLCK (SEQ ID NO: 9), AIIHRNVFFIENTNITVCAFHYESQNSTLP (SEQ ID NO: 10), DVLIQLGIIRDCR (SEQ ID NO: 11), более предпочтительно последовательности AFHYESQ (SEQ ID NO: 12), где по меньшей мере один пептид ковалентно связан с биополимерным каркасом, предпочтительно через линкер.

Вариант осуществления 60. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-59, где каждый из пептидов ковалентно связан с каркасом через линкер.

Вариант осуществления 61. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-60, где биополимерный каркас выбран из человеческих иммуноглобулинов и человеческих гаптоглобинов.

Вариант осуществления 62. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-61, где биополимерный каркас представляет собой гаптоглобин человека.

Вариант осуществления 63. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-62, где по меньшей мере один из по меньшей мере двух пептидов является циклическим.

Вариант осуществления 64. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-63, где соединение является неиммуногенным для человека.

Вариант осуществления 65. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-64 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант осуществления 66. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 65, подходящая для внутрибрюшинного, подкожного, внутримышечного и/или внутривенного введения и/или где композиция подходит для повторного введения.

Вариант осуществления 67. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-66, где молярное отношение пептида Р к биополимерному каркасу в композиции составляет от 2:1 до 100:1, предпочтительно от 3:1 до 90:1, более предпочтительно от 4:1 до 80:1, даже более предпочтительно от 5:1 до 70:1, даже еще более предпочтительно от 6:1 до 60:1, особенно предпочтительно от 7:1 до 50:1 или даже от 8:10 до 40:1.

Вариант осуществления 68. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 6-67, где молярное отношение пептида Р_а к биополимерному каркасу в композиции составляет от 2:1 до 100:1, предпочтительно от 3:1 до 90:1, более предпочтительно от 4:1 до 80:1, даже более предпочтительно от 5:1 до 70:1, даже еще более предпочтительно от 6:1 до 60:1, особенно предпочтительно от 7:1 до 50:1 или даже от 8:10 до 40:1.

Вариант осуществления 69. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 6-68, где молярное отношение пептида Р_б к биополимерному каркасу в композиции составляет от 2:1 до 100:1, предпочтительно от 3:1 до 90:1, более предпочтительно от 4:1 до 80:1, даже более предпочтительно от 5:1 до 70:1, даже еще более предпочтительно от 6:1 до 60:1, особенно предпочтительно от 7:1 до 50:1 или даже от 8:10 до 40:1.

Вариант осуществления 70. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65-69 для применения в терапии.

Вариант осуществления 71. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 70 для применения для предупреждения или лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием или подверженного риску развития аутоиммунного заболевания.

Вариант осуществления 72. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 71, где аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из нейромиеелита зрительного нерва, серопозитивного нейромиеелита зрительного нерва со спектральным расстройством, аутоиммунного энцефалита, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, деменции при системной красной волчанке, миастении Гравис, в частности транзиторной миастении Гравис новорожденных, дилатационной кардиомиопатии, легочной гипертензии, синдрома Шегрена, целиакии, болезни Грейвса, болезни Гудпасчера, преэклампсии, болезни Бехчета, системного склероза, гипертонии, диабета I типа, диабета II типа, системной красной волчанки, энцефалита с антителами к рецепторам N-метил-D-аспартата (NMDAR), антифосфолипидного синдрома, мембранозной нефропатии, первичного

билиарного холангита, бокового амиотрофического склероза, кардиомиопатии при болезни Шагаса, иммунной тромбоцитопенической пурпуре, пузырчатки обыкновенной, буллезного пемфигоида, приобретенного буллезного эпидермолиза и буллезной системной красной волчанки.

Вариант осуществления 73. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 70 для применения для предупреждения или лечения отторжения трансплантата у субъекта, имеющего трансплантат или подходящего для трансплантации.

Вариант осуществления 74. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 70 для применения для предупреждения или лечения побочных реакций на основе антител к лекарственным средствам или антител к вектору доставки генов, в частности антител к AAV, у субъекта, проходящего лечение лекарственным средством или подходящего для лечения лекарственным средством или у субъекта, проходящего генную терапию или подходящего для генной терапии,

предпочтительно где лекарственное средство представляет собой пептид или белок, особенно выбранный из группы ферментов, ингибиторов ферментов, антител, фрагментов антител, миметиков антител, конъюгатов антитела и лекарственного средства, гормонов, факторов роста, факторов свертывания крови и цитокинов, предпочтительно где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, по меньшей мере один случай пептида Р или пептида Р_а и/или пептида Р_б, идентична фрагменту аминокислотной последовательности пептида или белка, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 75. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 74, где лекарственное средство представляет собой ингибитор альфа-1-протеиназы, альглюцеразу, талиглюцеразу альфа, пегадамазу, агалсидазу бета, альглюкозидазу альфа, ларонидазу, идурсульфазу, элосульфазу альфа, галсульфазу, себелипазу альфа, церлипоназу альфа, себелипазу альфа, асфотазу альфа, элапегадамазу, олипудазу альфа, велманазу альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназу, расбуриказу, пеглотиказу, человеческий антитромбин III, ингибитор плазменной протеазы C1, туурококтог альфа, дротрекогин альфа, эмицизумаб, рекомбинантный человеческий фактор свертывания крови VIIa, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, фактор фон Виллебранда человека, сусоктоког альфа, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, антигемофильный фактор, рекомбинантный человеческий,

опрелвекин, альдеслейкин, рилонацепт, анакинра, денилейкин дифтитокс, эритропоэтин, интерферон бета-1a, интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфакона-1, интерферон гамма-1b, рекомбинантный интерферон альфа-2b, гормон роста (UniProt P01241), инсулин (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидный гормон (UniProt P01270), тиреотропин альфа, хориогонадотропин альфа, фоллитропина, лютропин альфа, соматотропин, альбиглутид, метрелептин, корифоллитропин альфа, филграстим, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермин, палифермин, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермин, палифермин, тасонермин, афлиберцепт, рилонацепт, ромиплостим, таграксосуфусп, эфморектоког альфа, эфтренонаког альфа, рилонацепт, белатацепт, атацицепт, альбутрепенонаког альфа, дулаглутид, этанерцепт, асфотазу альфа, натализумаб, ритуксимаб, адалимумаб, ипилимумаб, трастузумаб, бевацизумаб, эволокумаб, иксекизумаб, омализумаб, тепротумумаб, идаруцизумаб, цетуксимаб, опортузумаб монатокс, ибритумомаб тиуксетан, абциксимаб, ритуксимаб, офатумумаб, эренумаб, эмицизумаб или атезолизумаб,

предпочтительно где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, по меньшей мере один случай пептида Р или пептида Р_а и/или пептида Р_б, идентична фрагменту аминокислотной последовательности лекарственного средства, где необязательно указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

Вариант осуществления 76. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 70-75, где у субъекта присутствуют одно или более антител, специфичные по меньшей мере для одного случая пептида Р или для пептида Р_а и/или пептида Р_б, предпочтительно где указанные антитела связаны с указанным заболеванием.

Вариант осуществления 77. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 70-76, где композиция является неиммуногенной для субъекта.

Вариант осуществления 78. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 70-77, где доза вводимой композиции составляет от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 2 до 500 мг, более предпочтительно от 3 до 250 мг, даже более предпочтительно от 4 до 100 мг, особенно предпочтительно от 5 до 50 мг соединения на кг массы тела субъекта.

Вариант осуществления 79. Фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления 70-78, где композицию вводят внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Вариант осуществления 80. Способ секвестрации (или истощения) одного или более антител, присутствующих у субъекта, включающий

получение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 65-69, где композиция является неиммуногенной для субъекта и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, являются специфичными по меньшей мере для одного случая Р или для пептида Р_а и/или пептида Р_б, и

введение фармацевтической композиции субъекту.

Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 80, где субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, предпочтительно примата, не относящегося к человеку, овцу, свинью, собаку или грызуна, в частности мышь.

Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 80 или 81, где биополимерный каркас является аутологичным по отношению к субъекту, предпочтительно где биополимерный каркас представляет собой аутологичный белок.

Вариант осуществления 83. Способ по любому из вариантов осуществления 80-82, где субъекту вводят гетерологичный белок, предпочтительно гетерологичное антитело, такое как нанотело, и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, являются специфическими для указанного гетерологичного белка, предпочтительно где указанное введение гетерологичного белка осуществляют до, одновременно с и/или после указанного введения фармацевтической композиции.

Вариант осуществления 84. Способ по любому из вариантов осуществления 80-83, где субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, и гетерологичный белок является человеческим или гуманизированным.

Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления 80-82, где субъекту вводят лекарственное средство, и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, являются специфическими для указанного лекарственного средства, предпочтительно, когда указанное введение лекарственного средства осуществляют до, одновременно с и/или после указанного введения фармацевтической композиции.

Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 85, где лекарственное средство представляет собой ингибитор альфа-1-протеиназы, альглюцеразу, талиглюцеразу альфа, пегадемазу, агалсидазу бета, альглюкозидазу альфа, ларонидазу, идурсульфазу, элосульфазу альфа, галсульфазу, себелипазу альфа.

церлипоназу альфа, себелипазу альфа, асфотазу альфа, элапегадемазу, олипудазу альфа, велманазу альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназу, расбуриказу, пеглотиказу, человеческий антитромбин III, ингибитор плазменной протеазы C1, туурококтог альфа, дротрекогин альфа, эмицизумаб, рекомбинантный человеческий фактор свертывания крови VIIa, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, фактор фон Виллебранда человека, сусоктоког альфа, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, антигемофильный фактор, рекомбинантный человеческий, опрелвекин, альдеслейкин, рилонацепт, анакинра, денилейкин дифтитокс, эритропоэтин, интерферон бета-1a, интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфакона-1, интерферон гамма-1b, рекомбинантный интерферон альфа-2b, гормон роста (UniProt P01241), инсулин (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидный гормон (UniProt P01270), тиреотропин альфа, хориогонадотропин альфа, фоллитропина, лютропин альфа, соматотропин, альбиглутид, метрелептин, корифоллитропин альфа, филграстим, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермин, палифермин, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермин, палифермин, тасонермин, афлиберцепт, рилонацепт, ромиплостим, таграксосуфсп, эфмороктоког альфа, эфтренонаког альфа, рилонацепт, белатацепт, атацицепт, альбутрепенонаког альфа, дулаглутид, этанерцепт, асфотазу альфа, натализумаб, ритуксимаб, адалимумаб, ипилимумаб, трастузумаб, бевацизумаб, эволокумаб, иксекизумаб, омализумаб, тепротумумаб, идаруцизумаб, цетуксимаб, опортузумаб монатокс, ибритумомаб тиуксетан, абциксимаб, ритуксимаб, офатумумаб, эренумаб, эмицизумаб или атезолизумаб.

Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления 80-86, где субъект является здоровым.

Вариант осуществления 88. Способ по любому из вариантов осуществления 80-87, где композицию вводят внутривенно, подкожно, внутримышечно или внутримышечно.

Вариант осуществления 89. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-64 и дополнительно содержащая активный агент, такой как белок или пептид, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент,

где активный агент содержит пептидный фрагмент с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, еще более предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и

где последовательность по меньшей мере одного случая пептида P или пептида P_a и/или пептида P_b соединения идентична по меньшей мере на 70 %, предпочтительно

идентична по меньшей мере на 75 %, более предпочтительно идентична по меньшей мере на 80 %, еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 85 %, даже предпочтительно идентична по меньшей мере на 90 %, даже еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 95 %, особенно предпочтительно полностью идентична последовательности указанного пептидного фрагмента.

Вариант осуществления 90. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 89, где активный агент представляет собой фермент, предпочтительно человеческий фермент, антитело, предпочтительно человеческое или гуманизированное антитело, гормон, фактор роста, фактор свертывания крови, цитокин или вектор доставки гена, такой как AAV.

Вариант осуществления 91. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 89 или 90, где активный агент представляет собой ингибитор альфа-1-протеиназы, альглюцеразу, талиглюцеразу альфа, пегадамазу, агалсидазу бета, альглюкозидазу альфа, ларонидазу, идурсульфазу, элосульфазу альфа, галсульфазу, себелипазу альфа, церлипоназу альфа, себелипазу альфа, асфотазу альфа, элапегадамазу, олипудазу альфа, велманазу альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназу, расбуриказу, пеглотиказу, человеческий антитромбин III, ингибитор плазменной протеазы C1, турококтог альфа, дротрекогин альфа, эмицизумаб, рекомбинантный человеческий фактор свертывания крови VIIa, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, фактор фон Виллебранда человека, сусоктоког альфа, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, антигемофильный фактор, рекомбинантный человеческий, опрелвекин, альдеслейкин, рилонацепт, анакинра, денилейкин дифтитокс, эритропоэтин, интерферон бета-1a, интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфакона-1, интерферон гамма-1b, рекомбинантный интерферон альфа-2b, гормон роста (UniProt P01241), инсулин (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидный гормон (UniProt P01270), тиреотропин альфа, хориогонадотропин альфа, фоллитропина, лютропин альфа, соматотропин, альбиглутид, метрелептин, корифоллитропин альфа, филграстим, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермин, палифермин, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермин, палифермин, тасонермин, афлиберцепт, рилонацепт, ромиплостим, таграксофусп, эфмороктоког альфа, эфтренонаког альфа, рилонацепт, белатацепт, атацицепт, альбутрепенонаког альфа, дулаглутид, этанерцепт, асфотазу альфа, натализумаб, ритуксимаб, адалимумаб, ипилимумаб, трастузумаб, бевацизумаб, эволокумаб, иксекизумаб, омализумаб, тепротумумаб, идаруцизумаб, цетуксимаб,

опортузумаб монатокс, ибритумомаб тиуксетан, абциксимаб, ритуксимаб, офатумумаб, эренумаб, эмицизумаб или атезолизумаб.

Вариант осуществления 92. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 89-91, подходящая для внутривенного введения.

Вариант осуществления 93. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 89-92, представляющая собой водный раствор.

Вариант осуществления 94. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 89-93 для применения для ингибирования иммунной реакции, предпочтительно опосредованной антителами иммунной реакции, против активного агента.

Вариант осуществления 95. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления 94, где композиция является неиммуногенной для субъекта.

Вариант осуществления 96. Способ ингибирования иммунной реакции на лечение активным агентом у субъекта, нуждающегося в лечении активным агентом, включающий получение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 89-95, где соединение фармацевтической композиции является неиммуногенным для субъекта, и

введение фармацевтической композиции субъекту.

Вариант осуществления 97. Способ по варианту осуществления 96, где субъекту представляет собой человека.

Вариант осуществления 98. Способ по варианту осуществления 96 или 97, где биополимерный каркас является аутологичным по отношению к субъекту, предпочтительно где биополимерный каркас представляет собой аутологичный белок.

Вариант осуществления 99. Способ по любому из вариантов осуществления 96-98, где композицию вводят внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Вариант осуществления 100. Способ обеспечения соединения по любому из вариантов осуществления 1-64, включающий стадии:

определение по меньшей мере одного субъекта, имеющего нежелательные антитела к антигену,

скрининг библиотеки пептидов для определения пептидного мимотопа, для которого нежелательное антитело является специфическим, и

обеспечение соединения, где по меньшей мере один случай Р соединения содержит всю последовательность пептидного мимотопа.

Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 100, где антиген представляет собой пептид или белок, где последовательность пептида или белка не содержит всю последовательность пептидного мимотопа.

Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 100 или 101, где по меньшей мере в 10 % всех случаев Р соединения содержат всю последовательность пептидного мимотопа, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа, особенно предпочтительно во всех случаях Р содержат всю последовательность пептидного мимотопа.

Вариант осуществления 103. Способ по любому из вариантов осуществления 100-102, где пептидная библиотека содержит циклические пептиды.

Вариант осуществления 104. Способ по любому из вариантов осуществления 100-103, где пептидная библиотека представляет собой библиотеку фагового дисплея, библиотеку пептидных микрочипов или библиотеку растворимых пептидов.

Вариант осуществления 105. Способ по любому из вариантов осуществления 100-104, где скрининг пептидной библиотеки проводят с сывороткой, полученной по меньшей мере от одного субъекта, где сыворотка содержит нежелательное антитело.

Вариант осуществления 106. Способ по любому из вариантов осуществления 100-105, где соединение является неиммуногенным по меньшей мере для одного субъекта.

Вариант осуществления 107. Способ по любому из вариантов осуществления 100-106, где по меньшей мере один субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, предпочтительно примата, не относящегося к человеку, овцу, свинью, собаку или грызуна, в частности мышь.

Вариант осуществления 108. Способ по любому из вариантов осуществления 100-106, где по меньшей мере один субъект представляет собой человека.

Вариант осуществления 109. Способ по любому из вариантов осуществления 100-108, где биополимерный каркас является аутологичным по меньшей мере по отношению к одному субъекту, предпочтительно где биополимерный каркас представляет собой аутологичный белок.

Вариант осуществления 110. Способ по любому из вариантов осуществления 100-109, где по меньшей мере одному субъекту вводили гетерологичный белок, предпочтительно гетерологичное антитело, такое как нанотело, и где антиген представляет собой указанный гетерологичный белок.

Вариант осуществления 111. Способ по любому из вариантов осуществления 100-110, где по меньшей мере один субъект представляет собой животное, не относящееся к человеку, и гетерологичный белок является человеческим или гуманизированным.

Вариант осуществления 112. Способ по любому из вариантов осуществления 100-111, где субъекту вводили лекарственное средство, и лекарственное средство представляет собой антиген.

Вариант осуществления 113. Способ по варианту осуществления 112, где лекарственное средство представляет собой фермент, предпочтительно человеческий фермент, антитело, предпочтительно человеческое или гуманизированное антитело, гормон, фактор роста, фактор свертывания крови, цитокин или вектор доставки гена, такой как AAV.

Вариант осуществления 114. Способ по варианту осуществления 112, где лекарственное средство представляет собой ингибитор альфа-1-протеиназы, альглюцеразу, талиглюцеразу альфа, пегадемазу, агалсидазу бета, альглюкозидазу альфа, ларонидазу, идурсульфазу, элосульфазу альфа, галсульфазу, себелипазу альфа, церлипоназу альфа, себелипазу альфа, асфотазу альфа, элапегадемазу, олипудазу альфа, велманазу альфа, N(4)-(бета-N-ацетилглюкозаминил)-L-аспарагиназу, расбуриказу, пеглотиказу, человеческий антитромбин III, ингибитор плазменной протеазы C1, туроктоктог альфа, дротрекогин альфа, эмицизумаб, рекомбинантный человеческий фактор свертывания крови VIIa, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, фактор фон Виллебранда человека, сусоктоког альфа, рекомбинантный человеческий антигемофильный фактор, антигемофильный фактор, рекомбинантный человеческий, опрелвекин, альдеслейкин, рилонацепт, анакинра, денилейкин дифтитокс, эритропоэтин, интерферон бета-1a, интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфакона-1, интерферон гамма-1b, рекомбинантный интерферон альфа-2b, гормон роста (UniProt P01241), инсулин (UniProt P01308), IGF1 (UniProt P05019), паратиреоидный гормон (UniProt P01270), тиреотропин альфа, хориогонадотропин альфа, фоллитропина, лютропин альфа, соматотропин, альбиглутид, метрелептин, корифоллитропин альфа, филграстим, FGF2 (UniProt P09038), NGF (UniProt P01138), GDNF (UniProt P39905), BDNF (UniProt P23560), меказермин, палифермин, GCSF (UniProt P09919), IGF2 (UniProt P01344), бекаплермин, палифермин, тасонермин, афлиберцепт, рилонацепт, ромиплостим,

таграксосуф, эфмороктоког альфа, эфтренонаког альфа, рилонцепт, белатацепт, атацицепт, альбутрепенонаког альфа, дулаглутид, этанерцепт, асфотазу альфа, натализумаб, ритуксимаб, адалимумаб, ипилимумаб, трастузумаб, бевацизумаб, эволокумаб, иксекизумаб, омализумаб, тепротумумаб, идаруцизумаб, цетуксимаб, опортузумаб монатокс, ибритумомаб тиуксетан, абциксимаб, ритуксимаб, офатумумаб, эренумаб, эмицизумаб или атезолизумаб.

Вариант осуществления 115. Способ по любому из вариантов осуществления 100-114, где субъект является здоровым.

Вариант осуществления 116. Способ по любому из вариантов осуществления 100-115, где нежелательное антитело представляет собой аутоантитело по меньшей мере одного субъекта.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими графическими материалами и примерами, но не ограничиваясь ими.

В контексте следующих графических материалов и примеров соединение по настоящему изобретению также упоминается как "соединение для селективного истощения антител" (SADC).

Фиг. 1: Соединение по настоящему изобретению успешно снижает титр нежелательных антител. Каждое соединение по настоящему изобретению вводили в момент времени 0 с помощью внутрибрюшинной инъекции мышам Balb/c, предварительно иммунизированным пептидной иммунизацией к определенному антигену. На каждой верхней панели показаны титры антипептидов (0,5 кратное разведение; по оси X показан $\log(X)$ разведения) по сравнению со значениями OD (ось Y) в соответствии со стандартом ELISA, обнаруживающему соответствующее антитело. Каждая нижняя панель показывает титры LogIC_{50} (ось Y) до инъекции каждого соединения по настоящему изобретению (т.е. титры в моменты времени минус 48 ч и минус 24 ч) и после применения каждого соединения по настоящему изобретению (т.е. титры в моменты времени 24 ч, 48 ч и 72 ч после инъекции; показано по оси X). (A) Соединение с альбумином в качестве биополимерного каркаса, которое связывается с антителами, направленными против EBNA1 (связанных с презламписией). Мышей предварительно иммунизировали пептидной вакциной, несущей модельный эпитоп EBNA-1. (B) Соединение с альбумином в качестве биополимерного каркаса, которое связывается с антителами, направленными против пептида, полученного из человеческого белка AChR MIR (связанного с миастенией Гравис). Мышей предварительно иммунизировали пептидной вакциной, несущей модельный эпитоп AChR MIR. (C) Соединение с иммуноглобулином в качестве биополимерного каркаса, которое связывается с антителами, направленными против

EBNA1 (связанных с презламписей). Мышей предварительно иммунизировали пептидной вакциной, несущей модельный эпитоп EBNA-1. (D) Соединение с гаптоглобином в качестве биополимерного каркаса, которое связывается с антителами, направленными против EBNA1 (связанных с презламписей). Мышей предварительно иммунизировали пептидной вакциной, несущей модельный эпитоп EBNA-1. (E) Демонстрация селективности с применением того же соединения на основе иммуноглобулина по настоящему изобретению, связывающегося с антителами, направленными против EBNA1, которое применяли в эксперименте, показанном на панели C. Мышей предварительно иммунизировали неродственной аминокислотной последовательностью. Снижения титра не происходило, что свидетельствует о селективности соединения.

Фиг. 2: Соединение по настоящему изобретению является неиммуногенным и не индуцирует образование антител после повторной инъекции мышам. Животным C1-C4, а также животным C5-C8 проводили лечение внутрибрюшинно двумя разными соединениями по настоящему изобретению. Контрольное животное C вакцинировали KLH-пептидом, полученным из человеческого белка AChR MIR. Применяя BSA-конъюгированные (BSA – бычий сывороточный альбумин) пептидные зонды T3-1, T9-1 и E005 (серые столбцы, как показано на графике), соответственно, для определения титра антител стандартным способом ELISA при разведении 1:100, можно продемонстрировать, что индукция антител отсутствовала у животных, получавших соединение по настоящему изобретению, по сравнению с контрольным животным C, получавшим вакцину (ось Y, OD450 нм).

Фиг. 3: Успешное истощение антител *in vitro* с применением SADC, несущих множественные копии моновалентных или дивалентных пептидов. SADC с моно- или дивалентными пептидами были очень подходящими для адсорбции антител и тем самым их истощения. "Моновалентный" означает, что пептидные мономеры связаны с биополимерным каркасом (т.е. $n = 1$), тогда как "дивалентный" означает, что димеры пептида связаны с биополимерным каркасом (т.е. $n = 2$). В данном случае дивалентные пептиды были "гомодивалентными", то есть пептидный n -мер SADC представляет собой E006 – спейсер – E006).

Фиг. 4: Быстрое селективное истощение антител у мышей с применением различных биополимерных каркасов SADC. Обработанные группы демонстрировали быстрое и выраженное снижение уровня антител уже через 24 часа (в частности, SADC-TF) по сравнению с имитационной контрольной группой SADC-CTL (содержащей неродственный пептид). SADC с каркасом альбумина обозначен как SADC-ALB, SADC с

каркасом иммуноглобулина обозначен как SADC-IG, SADC с каркасом гаптоглобина обозначен как SADC-HP и SADC с каркасом трансферрина обозначен как SADC-TF.

Фиг. 5: Обнаружение SADC в плазме посредством их пептидных фрагментов через 24 часа после инъекции SADC. Оба SADC на основе каркаса гаптоглобина (SADC-HP и SADC-CTL) показали относительно более короткий период полужизни в плазме, что представляет собой преимущество перед SADC с другими биополимерными каркасами, такими как SADC-ALB, SADC-IG или SADC-TF. SADC с каркасом альбумина обозначен как SADC-ALB, SADC с каркасом иммуноглобулина обозначен как SADC-IG, SADC с каркасом гаптоглобина обозначен как SADC-HP и SADC с каркасом трансферрина обозначен как SADC-TF.

Фиг. 6: Обнаружение комплексов SADC-IgG в плазме через 24 часа после инъекции SADC. SADC на основе гаптоглобина подвергались ускоренному клиренсу по сравнению с SADC с другими биополимерными каркасами. SADC с каркасом альбумина обозначен как SADC-ALB, SADC с каркасом иммуноглобулина обозначен как SADC-IG, SADC с каркасом гаптоглобина обозначен как SADC-HP и SADC с каркасом трансферрина обозначен как SADC-TF.

Фиг.7: Анализ образования комплекса SADC-IgG *in vitro*. Животные SADC-TF и – ALB демонстрировали выраженное образование иммунокомплекса и связывание с C1q, что отражалось сильными сигналами и резким снижением сигнала в случае 1000 нг/мл SADC-TF из-за перехода от равновесия антиген-антитело к избытку антигена. Напротив, образование иммунокомплекса *in vitro* с SADC-HP или SADC-IG было намного менее эффективным при измерении в настоящем анализе. Эти данные подтверждают обнаружение, что гаптоглобиновые каркасы имеют преимущество перед другими биополимерными каркасами SADC из-за пониженной склонности к активации системы комплемента. SADC с каркасом альбумина обозначен как SADC-ALB, SADC с каркасом иммуноглобулина обозначен как SADC-IG, SADC с каркасом гаптоглобина обозначен как SADC-HP и SADC с каркасом трансферрина обозначен как SADC-TF.

Фиг. 8: Определение захвата IgG SADC *in vitro*. SADC-HP показал заметно меньшую способность связывания антител *in vitro* по сравнению с SADC-TF или SADC-ALB. SADC с каркасом альбумина обозначен как SADC-ALB, SADC с каркасом иммуноглобулина обозначен как SADC-IG, SADC с каркасом гаптоглобина обозначен как SADC-HP и SADC с каркасом трансферрина обозначен как SADC-TF.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Соединение по настоящему изобретению эффективно снижает титр нежелательных антител.

Модели на животных: для получения моделей *in vivo* с измеримыми титрами прототипных нежелательных антител по показаниям для человека, мышей BALB/c иммунизировали с применением стандартной экспериментальной вакцинации конъюгированными с KLH пептидными вакцинами, полученными из установленных человеческих аутоантигенов или антител к лекарственным средствам. После оценки титра стандартным пептидным способом ELISA иммунизированных животных обрабатывали соответствующими тестируемыми SADC, чтобы продемонстрировать селективное снижение уровня антител под воздействием SADC. Все эксперименты проводили в соответствии с рекомендациями соответствующих органов по этике отношений к животным.

Иммунизация мышей модельными антигенами: самки мышей BALB/c (в возрасте от 8 до 10 недель) были предоставлены Janvier (Франция), их содержали при цикле 12 часов света/12 часов темноты, и они имели свободный доступ к пище и воде. Иммунизацию проводили подкожно применение пептидных вакцин, конъюгированных с носителем KLH, вводимых 3 раза с интервалом в две недели. Конъюгаты KLH получали с пептидом T3-2 (SEQ ID NO. 14: CGRPQKRPSCIGCKG), который представляет собой пример молекулярной мимикрии между вирусным антигеном (EBNA-1) и эндогенным рецептором антигеном человека, а именно плацентарным белком GPR50, который как было показано, относится к преэклампсии (Elliott et al.). Чтобы подтвердить универсальность этого подхода, для иммунизации мышей аутоэпитопом человека применяли более крупный антигенный пептид, полученный при аутоиммунном состоянии миастении Гравис. По аналогии с пептидом T3-2, животных иммунизировали пептидом T1-1 (SEQ ID NO. 15: LKWNPDYGGVKKIHIPSEKGC), полученным из MIR (основной иммуногенной области) белка AChR человека, который играет фундаментальную роль в патогенезе заболевания (Luo et al.). Пептид T1-1 применяли для иммунизации мышей суррогатным частичным модельным эпитопом аутоантигена человеческого AChR. Пептид T8-1 (SEQ ID NO. 16: DHTLYTPYHTHPG) применяли для иммунизации контрольных мышей, чтобы обеспечить контрольный титр для доказательства селективности системы. Для получения вакцинного конъюгата носитель KLH (Sigma) активировали сульфо-GMBS (номер по каталогу 22324 Thermo) в соответствии с инструкциями производителя с последующим добавлением N- или C-концевых цистеинилированных пептидов T3-2 и T1-1 и финальным добавлением Альгидрогель® перед инъекцией в боковую область животным. Дозы вакцин T3-2 и T1-1 составляли 15 мкг конъюгата в объеме 100 мкл на

инъекцию, содержащего Альгидрогель® (InvivoGen VAC-Alu-250) в конечной концентрации 1 % на дозу.

Получение прототипных SADC: для тестирования селективной активности снижения антител с помощью SADC у мышей, иммунизированных T3-2 и T1-1, SADC получали с применением мышинового сывороточного альбумина (MSA) или мышинового иммуноглобулина (мышиный Ig) в качестве биополимерного каркаса для обеспечения аутологичного биополимерного каркаса, не вызывающего никаких иммунных реакций у мышей, или неаутологичного человеческого гаптоглобина в качестве биополимерного каркаса (не вызывающего аллогенной реакции после однократной инъекции в течение 72 часов). Цистинилированный на N-конце пептид SADC E049 (SEQ ID NO. 13: GRPQKRPSICG) и/или цистеинилированный на C-конце пептид SADC E006 (SEQ ID NO. 4: VKKIHIPSEKG) были связаны с каркасом с применением сульфо-GMBS (номер по каталогу 22324, Thermo) -активированный MSA (Sigma; номер по каталогу A3559) или - мышиный Ig (Sigma, I5381) или -гаптоглобин человека (Sigma H0138) в соответствии с инструкциями производителя, тем самым обеспечивая MSA-, Ig- и гаптоглобин- на основе SADC с соответствующими цистеинилированными пептидами, которые были ковалентно присоединены к лизинам соответствующего биополимерного каркаса. Помимо конъюгации цистеинилированных пептидов с лизинами через бифункциональный сшивающий агент амин-сульфгидрил, часть добавленных цистеинилированных пептидов SADC непосредственно реагирует с сульфгидрильными группами цистеинов каркасного белка альбумина, что можно обнаружить путем обработки конъюгатов DTT, с последующим обнаружением свободных пептидов с помощью масс-спектрометрии или любого другого аналитического способа, который обнаруживает свободный пептид. Наконец, такие конъюгаты SADC подвергали диализу против воды с применением Pur-A-Lyzer™ (Sigma) и затем лиофилизировали. Лиофилизированный материал ресуспендировали в PBS перед инъекцией животным.

Функциональное тестирование SADC in vivo: прототипы SADC, SADC-E049 и SADC-E006 вводили внутривенно (вместо предполагаемого внутривенного введения людям и более крупным животным) мышам, которые ранее были иммунизированы пептидной вакциной T3-2 (несущей эпитоп модели EBNA-1) и пептидную вакцину T1-1 (несущую эпитоп модели AChR MIR). Применяемая доза составляла 30 мкг конъюгата SADC в объеме 50 мкл PBS. Забор крови проводили путем пункции подчелюстной вены до (минус 48ч, минус 24ч) и после (24ч, 48ч, 72ч и т.д.) осуществления внутривенной инъекции SADC, соответственно, с применением капиллярных микрогематокритных пробирок. С помощью анализа ELISA (см. ниже), было обнаружено, что оба прототипа

SADC были способны четко снижать титры в течение периода, по меньшей мере, 72 часов в настоящей модели на животных. Таким образом, можно сделать вывод, что SADC можно применять для эффективного снижения титров *in vivo*.

Титровальный анализ: анализ пептидов с помощью ELISA выполняли в соответствии со стандартными процедурами с применением 96-луночных планшетов (планшеты Nunc Medisorp; Thermofisher, номер по каталогу 467320), покрытых в течение 1 часа при комнатной температуре пептидами, связанными с BSA (30 нМ, растворенными в PBS), и инкубировали с соответствующими буферами при встряхивании (блокирующий буфер, 1 % BSA, 1× PBS; промывочный буфер, 1×PBS/0,1 % Tween; буфер для разведения, 1×PBS/0,1 % BSA/0,1 % Tween). После инкубации сыворотки (разведения, начиная с 1:50 в PBS; обычно со стадиями титрования 1:3 или 1:2) связанные антитела выявляли с применением козьих антител IgG (Fc), конъюгированных с пероксидазой хрена, от Jackson Immunoresearch (115-035-008). После остановки реакции планшеты измеряли при 450 нм в течение 20 минут с применением TMB. EC50 рассчитывали на основе считываемых значений с применением аппроксимации кривой с помощью 4-параметрической модели логистической регрессии (GraphPad Prism) в соответствии с процедурами, рекомендованными производителем. Параметры ограничения для высших и низших значений были установлены соответственно, обеспечивая уровни качества подгонки кривой R^2 более 0,98.

На фигуре 1A показано доказательство концепции *in vivo* на мышинной модели селективного снижения плазменной активности *in vivo* прототипного кандидата SADC на основе альбумина, который связывается с антителами, направленными против EBNA1, в качестве модели аутоантител и мимикрии при преэклампсии (Elliott et al.). Для данных экспериментов на мышах применяли альбумин мыши, чтобы избежать какой-либо реактивности против белка от чужеродных видов. Титры антител индуцировали у мышей Balb/c в возрасте 6 месяцев с помощью стандартной пептидной вакцинации. На нижней панели продемонстрировано, что титры LogIC50 (ось Y) до инъекции SADC (т.е. титры в моментах времени минус 48 ч и минус 24 ч) были выше, чем титры LogIC50 после введения SADC (т.е. титры в моментах времени 24 ч, 48 ч и 72 ч после инъекции; указаны оси X).

Аналогичный пример показан на Фигуре 1B, где применен альтернативный пример фрагмента, связывающего пептидное антитело, для другого заболевания. Снижение активности антител SADC на основе альбумина в модели мыши, которую предварительно иммунизировали другим пептидом, полученным из области белка AChR MIR человека (Luo et al.), чтобы имитировать ситуацию при миастении Гравис. Индуцированные титры

антител против области AChR-MIR применяли в качестве заменителя аутоантител к AChR-MIR, которые, как известно, являются причиной миастении Гравис (публикация Vincent et al.). После применения SADC наблюдали явное снижение титра.

На фигурах 1C и 1D продемонстрирована функциональность вариантов SADC, содержащих альтернативные биополимерные каркасы. В частности, на фигуре 1C показано, что каркас иммуноглобулина можно успешно применять, тогда как на фигуре 1D показано применение каркаса гаптоглобина для получения SADC. Оба примера демонстрируют *in vivo* доказательство концепции селективного снижения уровня антител с помощью SADC, несущего ковалентно связанный пример пептида E049.

SADC на основе каркаса гаптоглобина был создан с применением гаптоглобина человека в качестве суррогата, хотя аутологичный каркасный белок был бы предпочтительнее. Чтобы избежать образования антител против гаптоглобина человека, в настоящих экспериментальных условиях применяли только одну инъекцию SADC на мышь неаутологичного каркасного гаптоглобина. Как и ожидалось, в настоящих экспериментальных условиях (т.е. при однократном применении) не наблюдали реакционной способности антител к настоящему суррогатному гомологу гаптоглобина.

На фигуре 1E показана селективность системы SADC. SADC на основе иммуноглобулина, несущий пептид E049 (т.е. такой же, как на Фигуре 1C), не может снижать титр Ig, который был индуцирован пептидной вакциной с неродственной, нерелевантной аминокислотной последовательностью, обозначенной пептидом T8-1 (SEQ ID NO. 16: DHTLYTPYHTHPG). Пример демонстрирует доказательство концепции селективности системы *in vivo*. На верхней панели показаны титры антипептида T8-1 (0,5 кратное разведение, начиная с 1:50 до 1:102400; по оси X показан $\log(X)$ разведения) в сравнении со значениями OD (ось Y) согласно стандартному анализу ELISA. На титры T8-1 не влияет введение SADC-Ig-E049 после применения. На нижней панели показано, что начальные титры LogIC50 (ось Y) перед инъекцией SADC (т.е. титры в моментах времени минус 48 ч и минус 24 ч) не зависят от введения SADC-Ig-E049 (стрелка) по сравнению с титрами LogIC50 после введения SADC (т.е. титры в моментах времени 24 ч, 48 ч и 72 ч (как указано на оси X), что доказывает селективность системы.

Пример 2: Иммуногенность SADC.

Чтобы исключить иммуногенность SADC, прототипы кандидатов SADC тестировали на их склонность к индукции антител при повторной инъекции. Для этого теста применяли пептиды T3-1 и T9-1. T3-1 представляет собой пептид из 10 аминокислот, полученный из эталонного эпитопа рецептора ангиотензина, против которого образуются агонистические аутоантитела в модели животных с преэклампсией

(Zhou et al.); T9-1 представляет собой пептид из 12 аминокислот, полученный из эталонного эпитопа антитела гамма-интерферона человека к лекарственному средству (Lin et al.). Такие контрольные конъюгаты SADC вводили 8 раз каждые две недели внутрибрюшинно наивным, неиммунизированным самкам мышей BALB/c, начиная с возраста от 8 до 10 недель.

Животных C1-C4 обрабатывали SADC T3-1 внутрибрюшинно (как описано в примере 1). Животных C5-C8 обрабатывали SADC, несущим пептид T9-1. В качестве контрольного сигнала для анализа ELISA применяли плазму контрольного животного, трижды вакцинированного KLH-пептидом T1-1 (полученным из AChR-MIR, объяснено в примере 1). Применяя BSA-конъюгированные пептидные зонды T3-1, T9-1 и E005 (SEQ ID NO. 17: GGVKKIHIPSEK), соответственно, для определения титра антител стандартным ELISA при разведении 1:100, было показано, что индукция антител отсутствует у животных, получавших SADC, по сравнению с контрольным животным C, получавшим вакцину (см. фиг. 2). Плазму получали путем сбора подчелюстной крови через 1 неделю после 3-й инъекции вакцины (контрольное животное C) и после последней из 8 последовательных инъекций SADC с 2-недельными интервалами (животные C1-C8), соответственно. Таким образом, было продемонстрировано, что SADC неиммуногенны и не индуцируют образование антител после повторной инъекции мышам.

Пример 3: Успешное истощение антител *in vitro* с применением SADC, несущих множественные копии моновалентных или дивалентных пептидов.

Плазму мышей, вакцинированных E006-KLH (VKKIHIPSEKG (SEQ ID NO: 4) с C-концевым цистеином, конъюгированным с KLH), разводили 1:3200 в буфере для разведения (PBS + 0,1 % мас./об. BSA + 0,1 % Tween20) и инкубировали (100 мкл, комнатная температура) последовательно (10 мин/лунка) четыре раза на отдельные лунки микротитрационного планшета, который покрывали 2,5 мкг/мл (250 нг/лунка) SADC или 5 мкг/мл (500 нг/лунка) альбумина в качестве отрицательного контроля.

Чтобы определить количество свободного, несвязанного антитела, присутствующего до и после инкубации в лунках, покрытых SADC, до и после истощения брали 50 мкл разведенной сыворотки и количественно определяли стандартным ELISA с применением планшетов, покрытых E006-BSA (10 нМ пептид), и проводили обнаружение с помощью козьих биологических антител к IgG мыши (Southern Biotech, разведение 1:2000). Впоследствии биотинилированное антитело детектировали с помощью стрептавидин-HRP (пероксидаза хрена) (Thermo Scientific, разведенный 1:5000) с применением TMB в качестве субстрата. Развитие сигнала останавливали 0,5 М серной кислотой.

Измерения ELISA проводили при OD450 нм (ось Y). В результате антитело эффективно адсорбировалось покрытыми моно- или дивалентными SADC, содержащими пептид E006 с С-концевым цистеином (последовательность VKKIHIPSEKGC, SEQ ID NO: 4) (перед означает неистощенный исходный материал; моно- дивалентный соответствует пептидам, отображенным на поверхности SADC; отрицательным контролем был альбумин; указано на оси X). См. фиг. 3. ("Моновалентный" означает, что пептидные мономеры связаны с биополимерным каркасом (т.е. $n = 1$), тогда как "дивалентный" означает, что пептидные димеры связаны с биополимерным каркасом (т.е. $n = 2$). В данном случае, дивалентные пептиды были "гомодивалентными", то есть пептидный n -мер SADC представляет собой E006 – S – E006.)

Это демонстрирует, что SADC с моно- или дивалентными пептидами особенно подходят для адсорбции антител и тем самым их истощения.

Пример 4: Создание SADC на основе мимотопов

Линейные и циклические пептиды, полученные из аминокислотных последовательностей пептидов дикого типа или модифицированных пептидов, можно применять для конструирования специфических SADC для селективного удаления вредных, вызывающих болезнь или иным образом нежелательных антител, направленных против конкретного эпитопа. В случае конкретного эпитопа, линейные пептиды или ограниченные пептиды, такие как циклопептиды, содержащие части эпитопа или его вариантов, где, например, одна или более аминокислот были заменены или химически модифицированы для повышения аффинности к антителу (мимотопы), можно применять для получения SADC. Пептидный скрининг может быть проведен с целью идентификации пептидов с оптимизированным сродством к аутоантителу, вызывающему заболевание. Гибкость структурной или химической модификации пептида дала решение минимизировать риск иммуногенности, в частности связывания пептида с HLA и, таким образом, риск нежелательной иммунной стимуляции.

Следовательно, последовательности пептидов дикого типа, а также модифицированные линейные и циклические пептидные последовательности были получены из известного эпитопа, связанного с аутоиммунным заболеванием. Пептиды различной длины и положения систематически переставляли путем аминокислотных замен и синтезировали на платформе пептидного массива PEPperCHIP® (PEPperPRINT GmbH, Германия). Это позволило провести скрининг 60000 циклических и линейных пептидов дикого типа и мимотопов, полученных из данных последовательностей. Пептидные массивы инкубировали с аутоантителами, которые, как известно, участвуют в аутоиммунном заболевании. Таким образом, указанной аутоантитело применяли для

скрининга 60000 пептидов, и отобрали 100 циклических и 100 линейных попаданий пептидов на основании их относительной силы связывания с аутоантителом. Из этих 200 пептидов 51 последовательность была идентична между циклической и линейной пептидной группой. Все идентифицированные лучшие пептиды имели по меньшей мере одну аминокислотную замену при выравнивании с исходными последовательностями, соответственно, и поэтому рассматриваются как мимотопы. Также оказалось, что более высокая сила связывания может быть достигнута с циклическими пептидами.

Указанные недавно идентифицированные пептиды, предпочтительно пептиды с высокими значениями относительного связывания, применяют для создания SADC, которые способны удалять аутоантитела, направленные против этого конкретного эпитопа, или для разработки дополнительных мимотопов и производных на основе их последовательностей.

Пример 5: Быстрое селективное истощение антител у мышей с применением различных биополимерных каркасов SADC.

10 мкг модельного нежелательного антитела мАТ к V5 (Thermo Scientific) вводили внутривенно самкам мышей Balb/c (5 животных на группу обработки; возраст от 9 до 11 недель) с последующей внутривенной инъекцией 50 мкг SADC (различные биополимерные каркасы со связанными мечеными пептидами V5, см. ниже) через 48 часов после первоначального введения антител. Кровь собирали из подчелюстной вены с интервалом в 24 часа. Образцы крови для момента времени 0 часов были взяты непосредственно перед введением SADC.

Кровь собирали каждые 24 часа до момента времени через 120 часов после введения SADC (ось X). Распад и снижение уровней анти-V5 IgG в плазме после введения SADC определяли считыванием титра антител к V5 с применением стандартных процедур ELISA в сочетании с покрытием V5-пептид-BSA (пептидная последовательность IPNPLLGLDC SEQ ID NO: 21) и детектированием козьими биологическими антителами к IgG мыши (Southern Biotech, разведенный 1: 2000), как показано на фиг. 4. Кроме того, анализировали уровни SADC (см. пример 6) и образование иммунных комплексов (см. пример 7).

Значения EC50 [OD450] определяли с применением 4-параметрической подгонки логистической кривой, и относительное затухание сигнала между начальным уровнем (установленным на 1 в момент времени 0) и следующими временными точками (ось X) рассчитывали, как отношение значений EC50 (ось Y, кратное уменьшение сигнала EC50). Все пептиды SADC содержали метки для прямого обнаружения SADC и иммунных комплексов в образцах плазмы; пептидные последовательности, применяемые для

SADC, представляли собой: IPNPLLGLDGGSGDYKDDDDKGGK (SEQ ID NO: 22) - (BiotinAca) GC (SADC с альбуминовым каркасом обозначен как SADC-ALB, SADC с каркасом иммуноглобулина обозначен как SADC-IG, SADC с каркасом гаптоглобина обозначен как SADC-HP и SADC с каркасом трансферрина обозначен как SADC-TF) и неродственный пептид VKKIHIPSEKGGSGDYKDDDDKGGK (SEQ ID NO: 23) - (BiotinAca)GC в качестве отрицательного контроля SADC (SADC-CTR).

Каркасы SADC для различных групп обработки из 5 животных отображены в черно-серых тонах (см. вставку на фиг. 4).

Обработанные группы демонстрировали быстрое и выраженное снижение уровня антител уже через 24 часа (в частности, SADC-TF) по сравнению с контрольной группой, обработанной имитацией SADC-CTL. SADC-CTR применяли в качестве эталона для нормального распада антител, поскольку он не обладает активностью по снижению антител, и его пептидная последовательность не распознается введенным антителом к V5. Распад SADC-CTR, таким образом, отмечен линией тренда, подчеркивающей различия в уровнях антител между обработанными животными и животными с имитацией обработки.

Чтобы определить эффективность селективного снижения уровня антител в этих экспериментальных условиях, провели двухфакторный тест ANOVA с применением теста множественного сравнения Даннета. Через 48 часов после введения SADC значение EC50 антитела было значительно снижено во всех группах SADC ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой SADC-CTR (линия тренда). Через 120 часов после введения SADC снижение уровня антител было высоко значимым в группах SADC-ALB и SADC-TF (оба значения $p < 0,0001$) и значимым в группе SADC-HP ($p = 0,0292$), тогда как в группе SADC-IG показана тенденция к снижению значения EC50 ($p = 0,0722$) через 120 часов после введения SADC. Следует отметить, что селективное снижение уровня антител было особенно значимым ($p < 0,0001$) в группах SADC-ALB и SADC-TF во все тестируемые моменты времени после введения SADC.

Сделан вывод, что все биополимерные каркасы SADC способны селективно снижать уровни антител. Снижение титра было наиболее выражено для SADC-ALB и SADC-TF, и не было обнаружено восстановления или рециклирования уровней антител к последним моментам времени, что позволяет предположить, что нежелательные антитела разлагаются, как и предполагалось.

Пример 6: Обнаружение SADC в плазме через 24 часа после инъекции SADC.

Уровни в плазме различных вариантов SADC через 24 часа после внутривенной инъекции мышам Balb/c. Определение уровней в плазме (ось Y) SADC-ALB, -IG, -HP, -TF и отрицательного контроля SADC-CTR (ось X), обнаруженных в плазме животных, уже

описанных в примере 5. Уровни введенного SADC в плазме определяли с помощью стандартного анализа ELISA, при котором SADC захватывались через биотиновые составляющие их пептидов в сочетании с планшетами, покрытыми стрептавидином (Thermo Scientific). Захваченные SADC выявляли мышинным антителом против Flag с пероксидазой хрена (Thermo Scientific, разведение 1:2000), с обнаружением пептидов, меченных Flag (см. также пример 7):

Если принять теоретическое количество порядка 25 мкг/мл в крови после инъекции 50 мкг SADC внутривенно, определяемое количество SADC находится в диапазоне от 799 до 623 нг/мл для SADC-ALB или SADC-IG и приблизительно до 5000 нг/мл для SADC-TF через 24 часа после инъекции SADC. Однако неожиданно и напротив, SADC-HP и контрольный SADC-CTR (который также является вариантом SADC-HP, однако несет в этом случае неродственный пептид отрицательного контроля E006, см. предыдущие примеры) полностью исчезли из кровотока через 24 часа после инъекции и больше не обнаруживались. См. фиг. 5.

Это демонстрирует, что оба SADC на основе гаптоглобина, протестированные в настоящем примере (а именно SADC-HP и SADC-CTR), демонстрируют относительно более короткий период полужизни в плазме, что представляет собой преимущество перед SADC, такими как SADC-ALB, SADC-IG или SADC-TF в отношении их потенциальной роли в комплемент-зависимом повреждении сосудов и почек из-за риска образования иммунотоксических *in vivo*. Настоящие результаты демонстрируют, что каркасы SADC на основе гаптоглобина (обозначенные как SADC-HP и SADC-CTR) подлежат быстрому выведению из крови, независимо от того, присутствуют ли в крови SADC-связывающие антитела, тем самым сводя к минимуму образование нежелательного иммунотоксического и показывающее быстрое и эффективное очищение. SADC на основе гаптоглобина, такие как SADC-HP в данном примере, таким образом, обеспечивают терапевтически релевантное преимущество перед другими биополимерными каркасами SADC, такими как продемонстрированные SADC-TF или SADC-ALB, которые оба все еще обнаруживаются через 24 часа после инъекции в описанных условиях, в отличие от SADC-HP или SADC-CTR, которые полностью выводятся через 24 часа после инъекции.

Пример 7. Обнаружение комплексов SADC-IgG в плазме через 24 часа после инъекции SADC.

Для определения количества IgG, связанного с SADC *in vivo*, после внутривенного введения инъекции 10 мкг анти-V5 IgG (Thermo Scientific) с последующей инъекцией SADC-ALB, -HP, -TF и -CTR (50 мкг), вводимых внутривенно, через 48 часов после инъекции антител плазму собирали из поднижнечелюстной вены, через 24 часа после

инъекции SADC и инкубировали на планшетах со стрептавидином для захвата SADC из плазмы через их биотинилированный SADC-V5-пептид (IPNPLLGLDGGSGDYKDDDDKGGK (SEQ ID NO: 22) (BiotinAca)GC или в случае SADC-CTR пептид отрицательного контроля VKKIHIPSEKGGSGDYKDDDDKGGK (SEQ ID NO: 23) (BiotinAca)GC). IgG, связанный с захваченными стрептавидином SADC, выявляли с помощью ELISA с применением козьих антител к IgG мыши, конъюгированных с пероксидазой хрена (Jackson Immuno Research, разведение 1:2000) для обнаружения комплексов SADC-антитело, присутствующих в плазме через 24 часа после инъекции SADC. Значения OD₄₅₀ нм (ось Y), полученные для отрицательной контрольной сыворотки от необработанных животных, вычитали из значений OD₄₅₀ нм тестируемых групп (ось X) для коррекции фона.

Как показано на фиг. 6, выраженные сигналы антител к V5 наблюдали в случае мышей, которым инъецировали SADC-ALB и SADC-TF (черные столбцы представляют значения OD с поправкой на фон при разведении 1:25, среднее значение для 5 мышей; стандартное отклонение величины ошибки), тогда как в плазме животных, которым инъецировали SADC-HP или контрольных SADC-CTR, не удалось обнаружить сигнал антитела (SADC-CTR является отрицательным контролем, несущим нерелевантный пептид bio-FLG-E006 (VKKIHIPSEKGGSGDYKDDDDKGGK (SEQ ID NO: 23) (BiotinAca)GC), который не распознается никакими антителами к V5). Это демонстрирует отсутствие детектируемых количеств комплексов SADC-HP/IgG в плазме через 24 часа после внутривенного введения SADC.

Таким образом, SADC-HP подвергается ускоренному клиренсу у мышей, которым предварительно вводили антитела к V5, по сравнению с SADC-ALB или SADC-TF.

Пример 8: Анализ образования комплекса SADC-иммуноглобулин *in vitro*

Образование комплекса SADC-антитело анализировали путем предварительной инкубации 1 мкг/мл человеческого антитела к V5 (метка к эпитопу V5 [SV5-P-K], человеческий IgG3, абсолютное антитело) с возрастающими концентрациями SADC-ALB, -IG, -HP, -TF и -CTR (отображены на оси X) в PBS + 0,1 % мас./об. BSA + 0,1 % об./об. Tween20 в течение 2 часов при комнатной температуре, чтобы обеспечить образование иммунокомплексов *in vitro*. После образования комплекса образцы инкубировали на планшетах для ELISA, которые были предварительно покрыты 10 мкг/мл человеческого C1q (CompTech) в течение 1 ч при комнатной температуре, чтобы обеспечить захват иммунокомплексов, образованных *in vitro*. Комплексы впоследствии обнаруживали с помощью ELISA с применением антител к IgG человека с пероксидазой хрена (Fab-

специфической) (Sigma, разведение 1:1000). Измеренные сигналы при OD450 нм (ось Y) отражают образование комплекса антитело-SADC *in vitro*.

Как показано на фиг. 7, SADC-TF и -ALB продемонстрировали выраженное образование иммунокомплекса и связывание с C1q, что отражалось сильными сигналами и резким снижением сигнала в случае 1000 нг/мл SADC-TF из-за перехода от равновесия антиген-антитело к избытку антигена. Напротив, образование иммунокомплекса *in vitro* с SADC-HP или SADC-IG было намного менее эффективным при измерении в настоящем анализе.

Вместе с данными *in vivo* (предыдущие примеры) эти результаты подтверждают вывод о том, что гаптоглобиновые каркасы имеют преимущество перед другими биополимерными каркасами SADC из-за пониженной склонности к активации системы комплемента. Напротив, SADC-TF или SADC-ALB демонстрируют более высокое комплексообразование и, таким образом, несут определенный риск активации комплекса C1 с иницированием классического пути комплемента (однако этот риск может быть допустимым в некоторых условиях).

Пример 9: Определение захвата IgG SADC *in vitro*

Иммунокомплексам давали возможность сформироваться *in vitro*, как и в предыдущем примере, с применением 1 мкг/мл мышинового антитела к V5 (Thermo Scientific) в сочетании с увеличивающимися количествами SADC (показано на оси X). Комплексы SADC-антитело захватывали на планшете ELISA, покрытом стрептавидином, с помощью биотинилированных SADC-пептидов (см. предыдущие примеры) с последующим обнаружением связанного анти-V5 с применением антител к IgG мыши, конъюгированных с пероксидазой хрена (Jackson Immuno Research, разведение 1:2000).

В этих условиях анализа SADC-HP показал заметно меньшую способность связывания антител *in vitro* по сравнению с SADC-TF или SADC-ALB (см. фиг. 8, A). Рассчитанные значения EC50 для определения IgG на SADC составляли 7,0 нг/мл, 27,9 нг/мл и 55,5 нг/мл для SADC-TF, -ALB и -HP, соответственно (см. фиг. 8, B).

Данное обнаружение *in vitro* согласуется с наблюдением (см. предыдущие примеры), что SADC-HP имеет более низкую способность к образованию иммунокомплексов по сравнению с SADC-TF или SADC-ALB, что рассматривается как преимущество безопасности в отношении его терапевтического применения для истощения нежелательных антител.

Пример 10: SADC для снижения количества нежелательных антител к AAV-8

Обеспечены три SADC для уменьшения количества антител, нейтрализующих AAV-8, которые препятствуют генной терапии (см. применяемые эпитопы в публикации Gurda et al.; см. также последовательность капсидного белка AAV-8 UniProt Q8JQF8, версия последовательности 1):

(a) SADC-а с гаптоглобином в качестве биополимерного каркаса и по меньшей мере двумя пептидами с последовательностью LQQQNT (SEQ ID NO: 18), ковалентно связанными с каркасом,

(b) SADC-b с трансферрином в качестве биополимерного каркаса и по меньшей мере двумя пептидами с последовательностью TTTGQNNNS (SEQ ID NO: 19), ковалентно связанными с каркасом, и

(c) SADC-с с альбумином в качестве биополимерного каркаса и по меньшей мере двумя пептидами с последовательностью GTANTQ (SEQ ID NO: 20), ковалентно связанными с каркасом.

Указанные SADC вводят субъекту, которому предстоит пройти генную терапию с применением AAV-8 в качестве вектора для повышения эффективности генной терапии.

Список непатентных публикаций

Carter, John Mark, and Larry Loomis-Price. "B cell epitope mapping using synthetic peptides." *Current protocols in immunology* 60.1 (2004): 9-4.

Elliott, Serra E., et al. "A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50." *Clinical Immunology* 168 (2016): 64-71.

Erlandsson, Ann, et al. "In vivo clearing of idiotypic antibodies with antiidiotypic antibodies and their derivatives." *Molecular immunology* 43.6 (2006): 599-606.

Garces, Jorge Carlos, et al. "Antibody-mediated rejection: a review." *The Ochsner Journal* 17.1 (2017): 46.

Gazarian, Karlen, et al. "Mimotope peptides selected from phage display combinatorial library by serum antibodies of pigs experimentally infected with *Taenia solium* as leads to developing diagnostic antigens for human neurocysticercosis." *Peptides* 38.2 (2012): 381-388.

Gfeller, David, et al. "Current tools for predicting cancer-specific T cell immunity." *Oncoimmunology* 5.7 (2016): e1177691.

Gurda, Brittney L., et al. "Mapping a neutralizing epitope onto the capsid of adeno-associated virus serotype 8." *Journal of virology* 86.15 (2012): 7739-7751.

Jansson, Liselotte, et al. "Immunotherapy With Apitopes Blocks the Immune Response to TSH Receptor in HLA-DR Transgenic Mice." *Endocrinology* 159.9 (2018): 3446-3457.

Jensen, Kamilla Kjærgaard, et al. "Improved methods for predicting peptide binding affinity to MHC class II molecules." *Immunology* 154.3 (2018): 394-406.

Jurtz, Vanessa, et al. "NetMHCpan-4.0: improved peptide-MHC class I interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data." *The Journal of Immunology* 199.9 (2017): 3360-3368.

Koşaloğlu-Yalçın, Zeynep, et al. "Predicting T cell recognition of MHC class I restricted neoepitopes." *Oncoimmunology* 7.11 (2018): e1492508.

Hansen, Lajla Bruntse, Soren Buus, and Claus Schafer-Nielsen. "Identification and mapping of linear antibody epitopes in human serum albumin using high-density peptide arrays." *PLoS One* 8.7 (2013): e68902.

Homma, Masayuki, et al. "A Novel Fusion Protein, AChR-Fc, Ameliorates Myasthenia Gravis by Neutralizing Antiacetylcholine Receptor Antibodies and Suppressing Acetylcholine Receptor-Reactive B Cells." *Neurotherapeutics* 14.1 (2017): 191-198.

Howard Jr, James F. "Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1412.1 (2018): 113-128.

Howarth, M., & Brune, K. D. (2018). New routes and opportunities for modular construction of particulate vaccines: stick, click and glue. *Frontiers in immunology*, 9, 1432.

Lazaridis, Konstantinos, et al. "Specific removal of autoantibodies by extracorporeal immunoadsorption ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis." *Journal of neuroimmunology* 312 (2017): 24-30.

Leung, Nicki YH, et al. "Screening and identification of mimotopes of the major shrimp allergen tropomyosin using one-bead-one-compound peptide libraries." *Cellular & molecular immunology* 14.3 (2017): 308-318.

Lim, Sung In, and Inchan Kwon. "Bioconjugation of therapeutic proteins and enzymes using the expanded set of genetically encoded amino acids." *Critical reviews in biotechnology* 36.5 (2016): 803-815.

Lin, Chia-Hao, et al. "Identification of a major epitope by anti-interferon- γ autoantibodies in patients with mycobacterial disease." *Nature medicine* 22.9 (2016): 994.

Lorentz, Kristen M., et al. "Engineered binding to erythrocytes induces immunological tolerance to *E. coli* asparaginase." *Science advances* 1.6 (2015): e1500112.

Luo, Jie, et al. "Main immunogenic region structure promotes binding of conformation-dependent myasthenia gravis autoantibodies, nicotinic acetylcholine receptor conformation maturation, and agonist sensitivity." *Journal of Neuroscience* 29.44 (2009): 13898-13908.

Luo, Jie, and Jon Lindstrom. "AChR-specific immunosuppressive therapy of myasthenia gravis." *Biochemical pharmacology* 97.4 (2015): 609-619.

Majowicz, Anna, et al. "Seroprevalence of pre-existing NABs against AAV1, 2, 5, 6 and 8 in the South African Hemophilia B patient population." (2019): 3353-3353.

Mazor, Ronit, et al. "Tolerogenic nanoparticles restore the antitumor activity of recombinant immunotoxins by mitigating immunogenicity." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115.4 (2018): E733-E742.

Meister, Daniel, S. Maryamdokht Taimoory, and John F. Trant. "Unnatural amino acids improve affinity and modulate immunogenicity: Developing peptides to treat MHC type II autoimmune disorders." *Peptide Science* 111.1 (2019): e24058.

Mingozzi, Federico, et al. "Overcoming preexisting humoral immunity to AAV using capsid decoys." *Science translational medicine* 5.194 (2013): 194ra92-194ra92.

Mingozzi, Federico, and Katherine A. High. "Overcoming the host immune response to adeno-associated virus gene delivery vectors: the race between clearance, tolerance, neutralization, and escape." *Annual review of virology* 4 (2017): 511-534.

Morimoto et. al., *Bioconjugate Chemistry* 25 (8) (2014): 1479-1491

Moussa, Ehab M., et al. "Immunogenicity of therapeutic protein aggregates." *Journal of pharmaceutical sciences* 105.2 (2016): 417-430.

Müller, Manuel M. "Post-translational modifications of protein backbones: unique functions, mechanisms, and challenges." *Biochemistry* 57.2 (2017): 177-185.

Siang Ong, Yong, et al. "Recent advances in synthesis and identification of cyclic peptides for bioapplications." *Current topics in medicinal chemistry* 17.20 (2017): 2302-2318.

Peters, Bjoern, et al. "A community resource benchmarking predictions of peptide binding to MHC-I molecules." *PLoS computational biology* 2.6 (2006): e65.

Pishesha, Novalia, et al. "Engineered erythrocytes covalently linked to antigenic peptides can protect against autoimmune disease." *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2017): 201701746.

Rey et al., *Clinical Immunology* 96 (3) (2000): 269-279

Ruff, Robert L., and Robert P. Lisak. "Nature and action of antibodies in myasthenia gravis." *Neurologic clinics* 36.2 (2018): 275-291.

Rummler, Silke, et al. "Current techniques for AB0-incompatible living donor liver transplantation." *World journal of transplantation* 6.3 (2016): 548.

Runcie, Karie, et al. "Bi-specific and tri-specific antibodies-the next big thing in solid tumor therapeutics." *Molecular Medicine* 24.1 (2018): 50.

Ryan, Brent J., Ahuva Nissim, and Paul G. Winyard. "Oxidative post-translational modifications and their involvement in the pathogenesis of autoimmune diseases." *Redox biology* 2 (2014): 715-724.

Shanmugam, Arulkumaran, et al. "Identification of PSA peptide mimotopes using phage display peptide library." *Peptides* 32.6 (2011): 1097-1102.

Sørensen, Karen Kristine, et al. "Liver sinusoidal endothelial cells." *Comprehensive Physiology* 5.4 (2011): 1751-1774.

Spiess, Christoph, Qianting Zhai, and Paul J. Carter. "Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies." *Molecular immunology* 67.2 (2015): 95-106.

Taddeo, Adriano, et al. "Selection and depletion of plasma cells based on the specificity of the secreted antibody." *European journal of immunology* 45.1 (2015): 317-319.

Teschner, Sven, et al. "ABO-incompatible kidney transplantation using regenerative selective immunoglobulin adsorption." *Journal of clinical apheresis* 27.2 (2012): 51-60.

Tetala, Kishore KR, et al. "Selective depletion of neuropathy-related antibodies from human serum by monolithic affinity columns containing ganglioside mimics." *Journal of medicinal chemistry* 54.10 (2011): 3500-3505.

Vincent, Angela, et al. "Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1413.1 (2018): 143-153.

Wallukat, Gerd, et al. "Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT 1 receptor." *The Journal of clinical investigation* 103.7 (1999): 945-952.

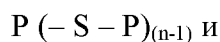
Zhou, Cissy C., et al. "Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice." *Nature medicine* 14.8 (2008): 855.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

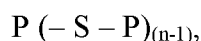
1. Соединение, содержащее

- биополимерный каркас и по меньшей мере

- первый пептидный n-мер общей формулы:



- второй пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

где независимо для каждого из пептидных n-меров, n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 1, предпочтительно по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, особенно предпочтительно по меньшей мере 4,

где каждый из пептидных n-меров связан с биополимерным каркасом, предпочтительно каждый через линкер.

2. Соединение по п. 1, где по меньшей мере в одном случае P представляет собой циклический пептид, предпочтительно по меньшей мере в 10 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, особенно предпочтительно во всех случаях P представляют собой циклические пептиды.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где независимо в каждом случае P представляет собой P_a или P_b,

где P_a представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

где P_b представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и где

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$, или

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$.

4. Соединение по п. 3, где пептид P_a и пептид P_b представляют собой два разных эпитопа одного и того же антигена или две разные эпитопные части одного и того же эпитопа.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из альфа-1-глобулинов, альфа-2-глобулинов и бета-глобулинов, в частности, где биополимерный каркас представляет собой гаптоглобин или трансферрин, особенно предпочтительно гаптоглобин.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, являющееся неиммуногенным для млекопитающего, предпочтительно для человека, примата, не относящегося к человеку, овцы, свиньи, собаки или грызуна.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-6 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где композиция является неиммуногенной для человека.

9. Фармацевтическая композиция по п. 7 или п. 8 для применения в терапии.

10. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9 для предупреждения или лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием или подверженного риску развития аутоиммунного заболевания.

11. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9 для предупреждения или лечения отторжения трансплантата у субъекта, имеющего трансплантат или подходящего для трансплантации.

12. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9 для предупреждения или лечения побочных реакций на основе антител к лекарственным средствам или антител

к вектору доставки генов, в частности антител к AAV (аденоассоциированный вирус), у субъекта, проходящего лечение лекарственным средством или подходящего для лечения лекарственным средством, или у субъекта, проходящего генную терапию или подходящего для генной терапии,

предпочтительно где лекарственное средство представляет собой пептид или белок, особенно предпочтительно выбранный из группы ферментов, ингибиторов ферментов, антител, фрагментов антител, миметиков антител, конъюгатов антитела и лекарственного средства, гормонов, факторов роста, факторов свертывания крови и цитокинов, предпочтительно где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, по меньшей мере одного случая пептида Р или пептида P_a и/или пептида P_b идентична фрагменту аминокислотной последовательности пептида или белка, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

13. Способ секвестрации одного или более антител, присутствующих у субъекта, включающий

получение фармацевтической композиции по п. 7 или п. 8, где композиция является неиммуногенной для субъекта, и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, являются специфичными по меньшей мере для одного случая Р или для пептида P_a и/или пептида P_b , и

введение фармацевтической композиции субъекту.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-6 и дополнительно содержащая активный агент, такой как белок или пептид, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент,

где активный агент содержит пептидный фрагмент с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и

где последовательность по меньшей мере одного случая пептида Р или пептида P_a и/или пептида P_b соединения идентична по меньшей мере на 70 %, предпочтительно идентична по меньшей мере на 75 %, более предпочтительно идентична по меньшей мере на 80 %, еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 85 %, даже более предпочтительно идентична по меньшей мере на 90 %, даже еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 95 %, особенно предпочтительно полностью идентична последовательности указанного пептидного фрагмента.

15. Способ ингибирования иммунной реакции на лечение активным агентом у субъекта, нуждающегося в лечении активным агентом, включающий

получение фармацевтической композиции по п. 14, где соединение фармацевтической композиции является неиммуногенным для субъекта, и

введение фармацевтической композиции субъекту.

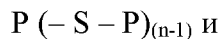
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

с изменениями по статье 34 (2) (b) PCT

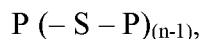
1. Соединение, содержащее

- биополимерный каркас и по меньшей мере

- первый пептидный n-мер общей формулы:



- второй пептидный n-мер общей формулы:



где независимо в каждом случае P представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и S представляет собой непептидный спейсер,

где независимо для каждого из пептидных n-меров, n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 1, предпочтительно по меньшей мере 2, более предпочтительно по меньшей мере 3, особенно предпочтительно по меньшей мере 4,

где каждый из пептидных n-меров связан с биополимерным каркасом, предпочтительно каждый через линкер;

где биополимерный каркас представляет собой человеческий белок и где по меньшей мере в одном случае P представляет собой циклический пептид.

2. Соединение по п. 1, где по меньшей мере в 10 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, более предпочтительно по меньшей мере в 25 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, еще более предпочтительно по меньшей мере в 50 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, даже более предпочтительно по меньшей мере в 75 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, даже еще более предпочтительно по меньшей мере в 90 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды или даже по меньшей мере в 95 % всех случаев P представляют собой циклические пептиды, особенно предпочтительно во всех случаях P представляют собой циклические пептиды.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где независимо в каждом случае P представляет собой P_a или P_b,

где P_a представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с изменениями по статье 34 (2) (b) PCT

где P_b представляет собой пептид с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и где

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$,

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_a$, или

первый пептидный n-мер представляет собой $P_a - S - P_b$, и второй пептидный n-мер представляет собой $P_b - S - P_b$.

4. Соединение по п. 3, где пептид P_a и пептид P_b представляют собой два разных эпитопа одного и того же антигена или две разные эпитопные части одного и того же эпитопа.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где биополимерный каркас выбран из группы, состоящей из альбуминов, альфа-1-глобулинов, альфа-2-глобулинов и бета-глобулинов, в частности, где биополимерный каркас представляет собой альбумин, гаптоглобин или трансферрин.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, являющееся неиммуногенным для млекопитающего, предпочтительно для человека, примата, не относящегося к человеку, овцы, свиньи, собаки или грызуна.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-6 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где композиция является неиммуногенной для человека.

9. Фармацевтическая композиция по п. 7 или п. 8 для применения в терапии.

10. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9 для предупреждения или лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием или подверженного риску развития аутоиммунного заболевания.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с изменениями по статье 34 (2) (b) РСТ

11. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9 для предупреждения или лечения отторжения трансплантата у субъекта, имеющего трансплантат или подходящего для трансплантации.

12. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9 для предупреждения или лечения побочных реакций на основе антител к лекарственным средствам или антител к вектору доставки генов, в частности антител к AAV (аденоассоциированный вирус), у субъекта, проходящего лечение лекарственным средством или подходящего для лечения лекарственным средством, или у субъекта, проходящего генную терапию или подходящего для генной терапии,

предпочтительно где лекарственное средство представляет собой пептид или белок, особенно предпочтительно выбранный из группы ферментов, ингибиторов ферментов, антител, фрагментов антител, миметиков антител, конъюгатов антитела и лекарственного средства, гормонов, факторов роста, факторов свертывания крови и цитокинов, предпочтительно где вся последовательность, необязательно, за исключением N-концевого и/или C-концевого цистеина, по меньшей мере одного случая пептида Р или пептида Р_а и/или пептида Р_б идентична фрагменту аминокислотной последовательности пептида или белка, необязательно, где указанный фрагмент последовательности содержит не более пяти, предпочтительно не более четырех, более предпочтительно не более трех, даже более предпочтительно не более двух, особенно предпочтительно не более одной аминокислотной замены.

13. Способ секвестрации одного или более антител, присутствующих у субъекта, включающий

получение фармацевтической композиции по п. 7 или п. 8, где композиция является неиммуногенной для субъекта, и где одно или более антител, присутствующих у субъекта, являются специфичными по меньшей мере для одного случая Р или для пептида Р_а и/или пептида Р_б, и

введение фармацевтической композиции субъекту.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-6 и дополнительно содержащая активный агент, такой как белок или пептид, и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент,

где активный агент содержит пептидный фрагмент с длиной последовательности от 2 до 13 аминокислот, предпочтительно от 3 до 11 аминокислот, более предпочтительно от 4 до 9 аминокислот, особенно предпочтительно от 5 до 8 аминокислот, и

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

с изменениями по статье 34 (2) (b) PCT

где последовательность по меньшей мере одного случая пептида Р или пептида Р_a и/или пептида Р_b соединения идентична по меньшей мере на 70 %, предпочтительно идентична по меньшей мере на 75 %, более предпочтительно идентична по меньшей мере на 80 %, еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 85 %, даже более предпочтительно идентична по меньшей мере на 90 %, даже еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 95 %, особенно предпочтительно полностью идентична последовательности указанного пептидного фрагмента.

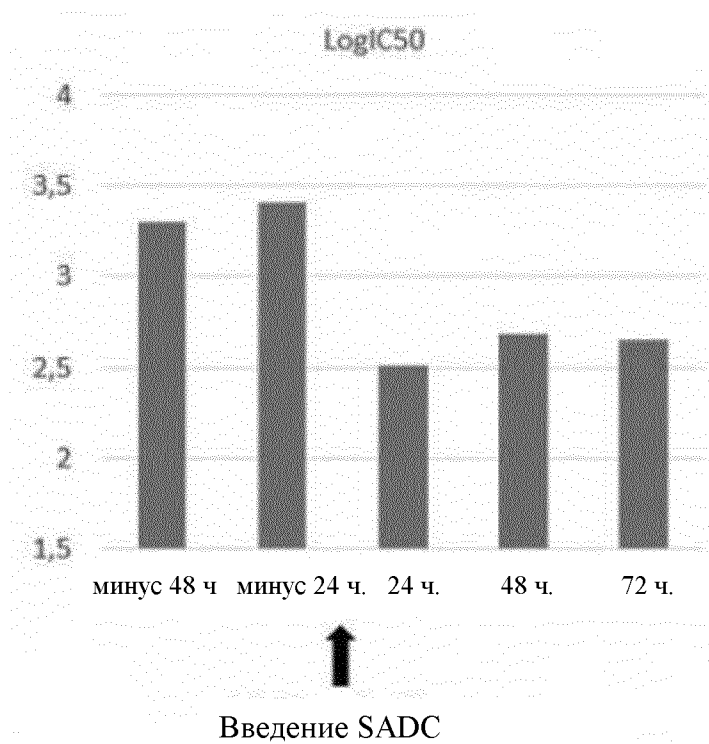
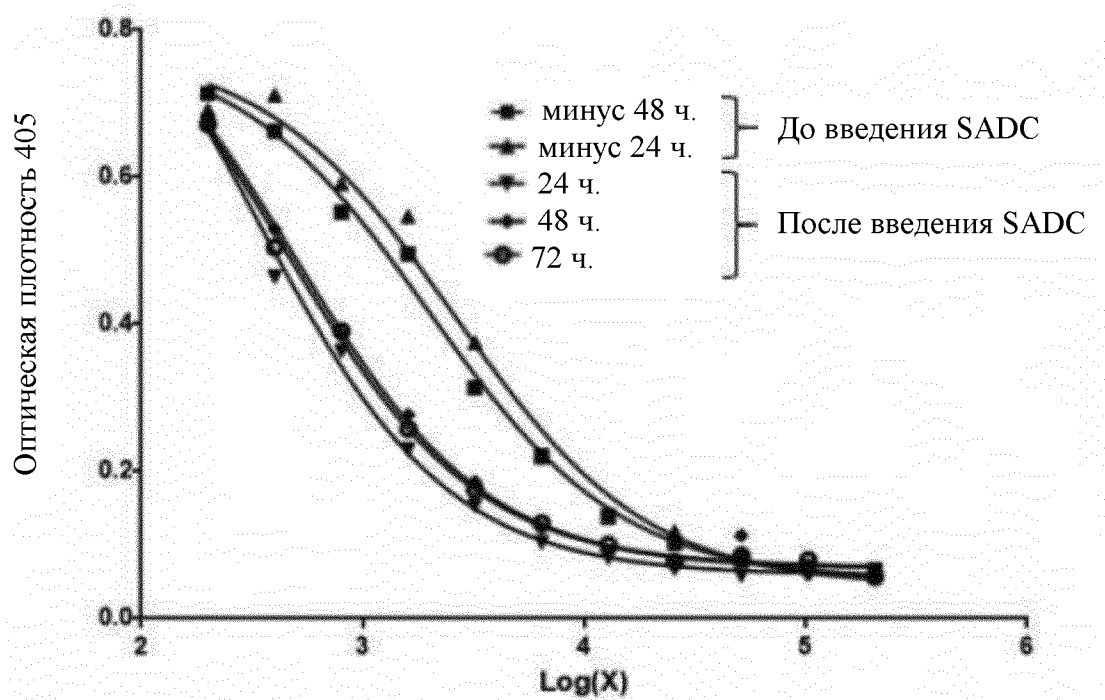
15. Способ ингибирования иммунной реакции на лечение активным агентом у субъекта, нуждающегося в лечении активным агентом, включающий

получение фармацевтической композиции по п. 14, где соединение фармацевтической композиции является неиммуногенным для субъекта, и введение фармацевтической композиции субъекту.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

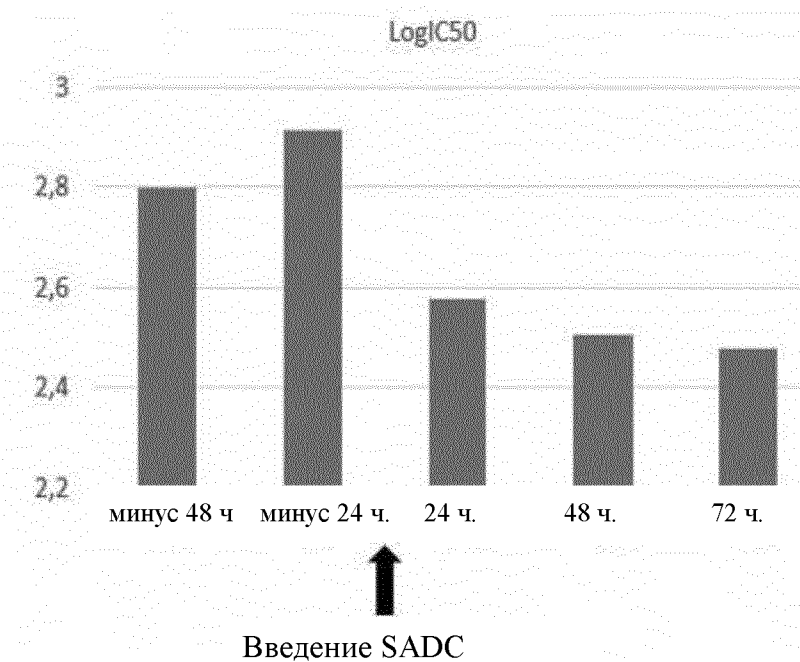
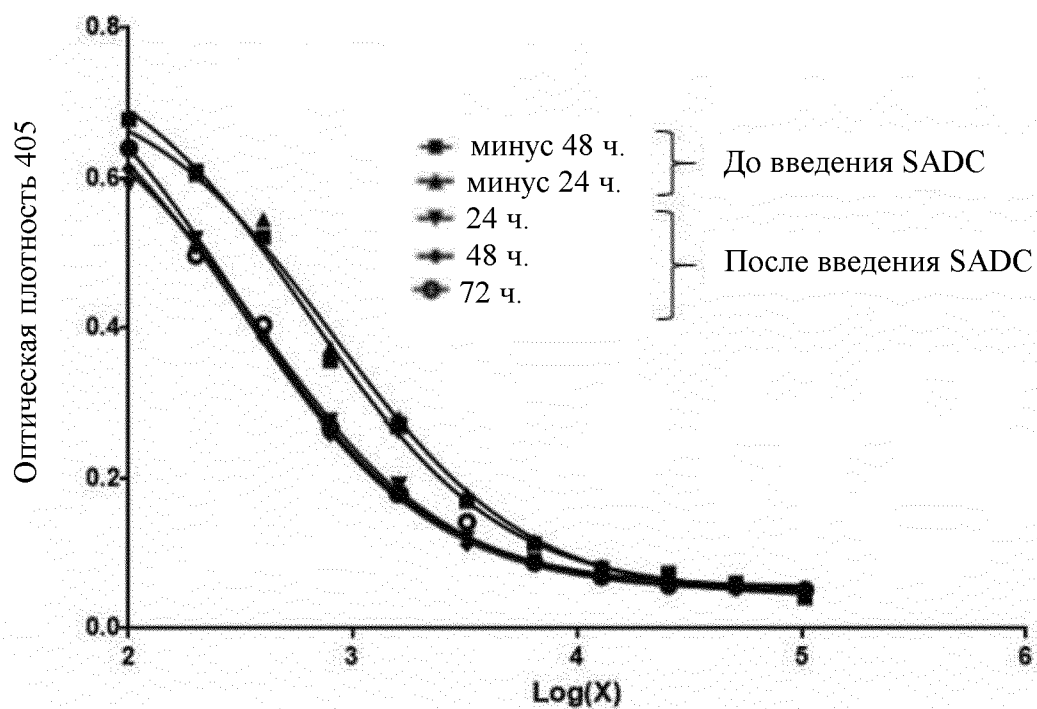
с изменениями по статье 34 (2) (b) PCT

А

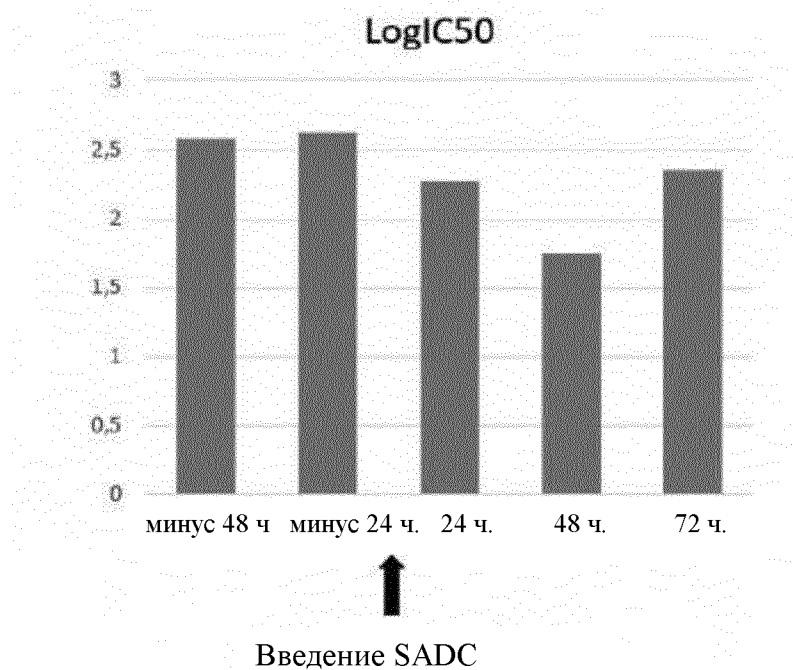
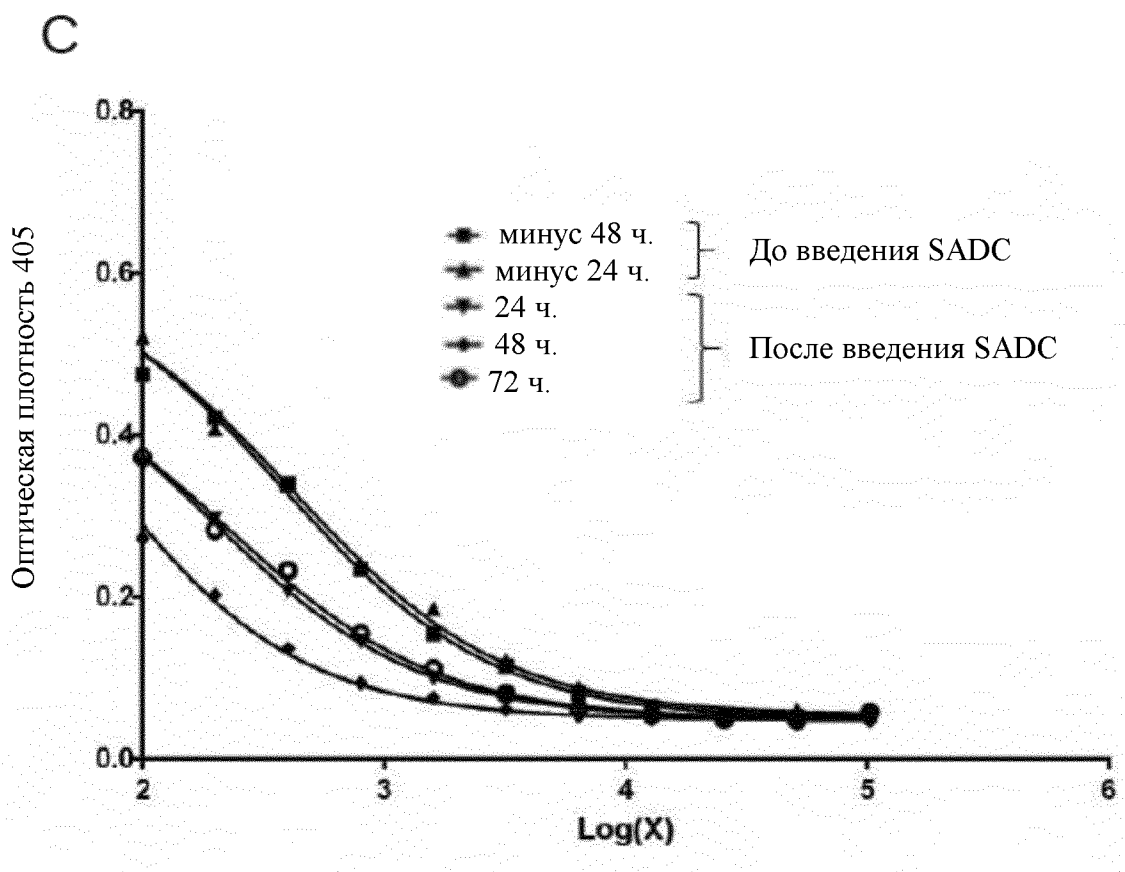


Фиг. 1

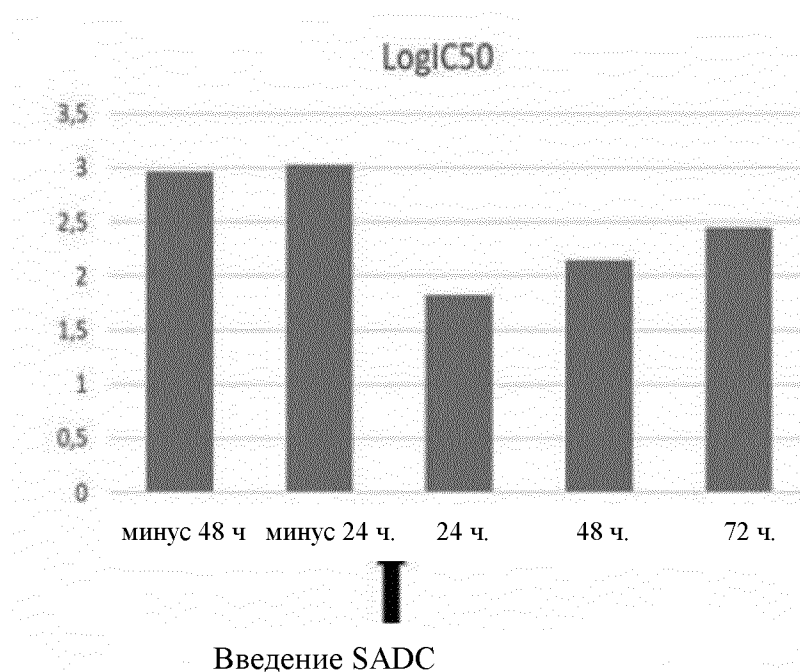
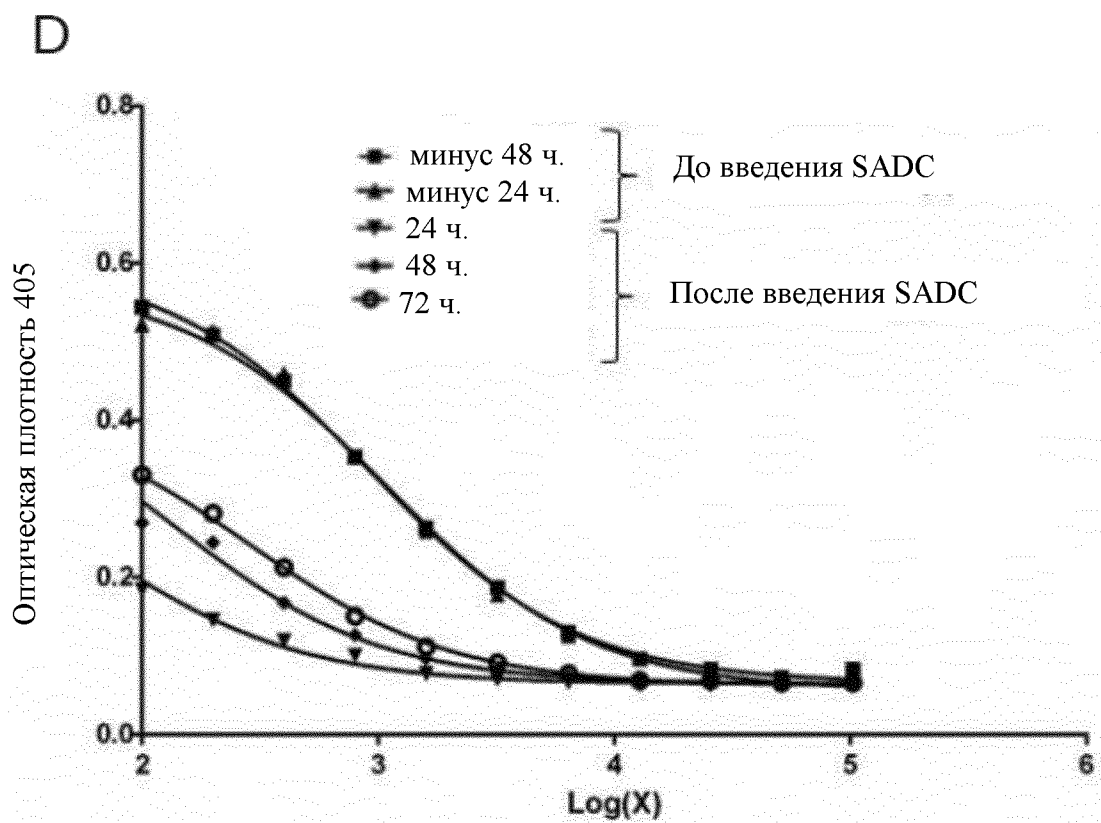
В



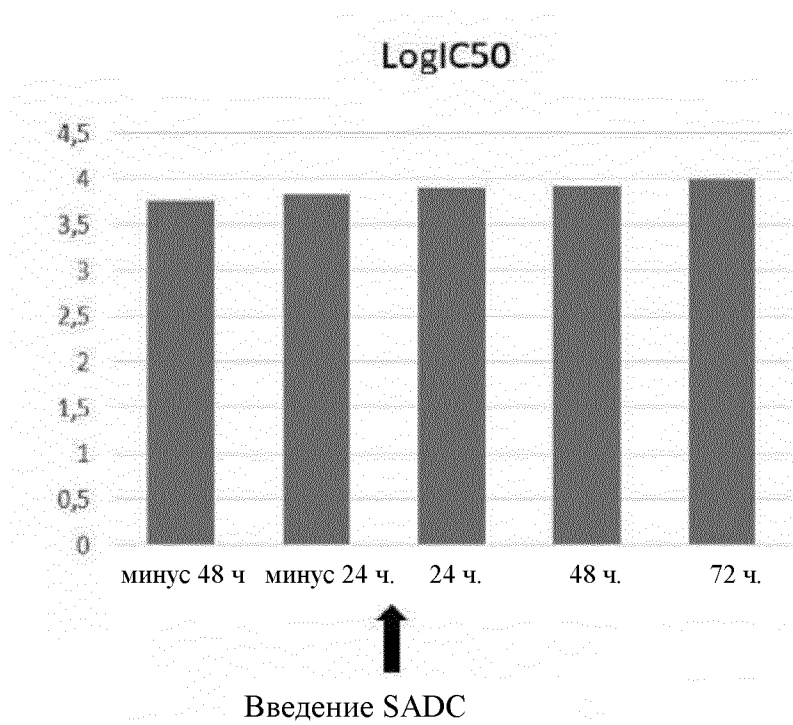
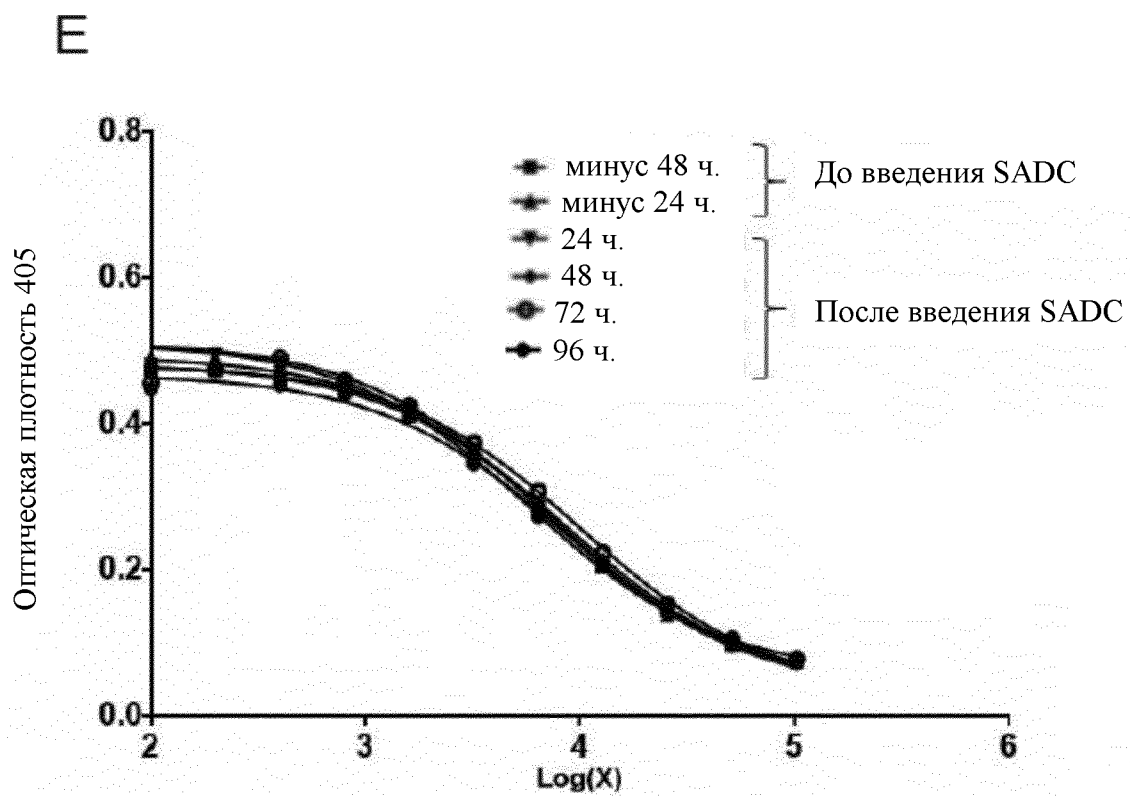
Продолжение Фиг. 1



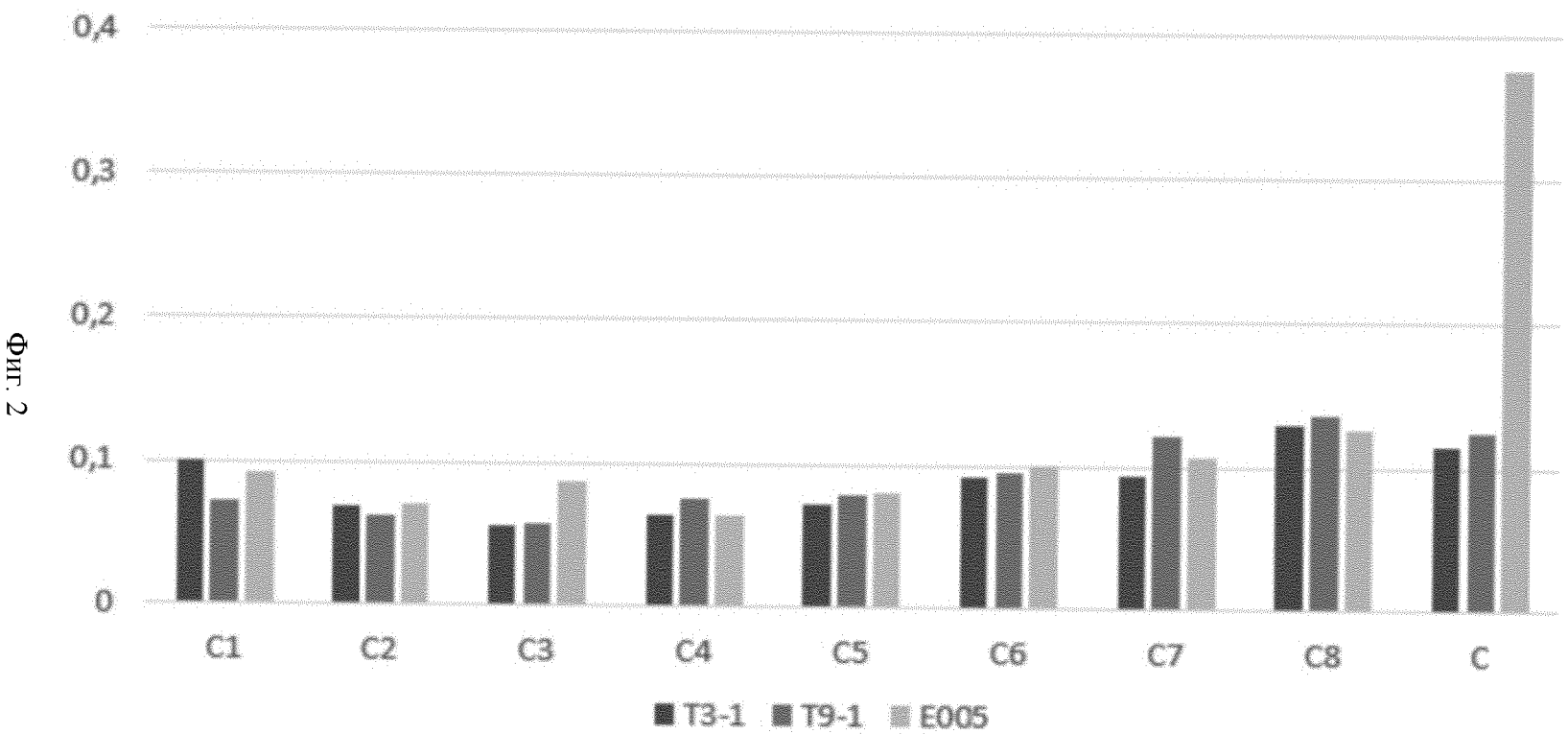
Продолжение Фиг. 1

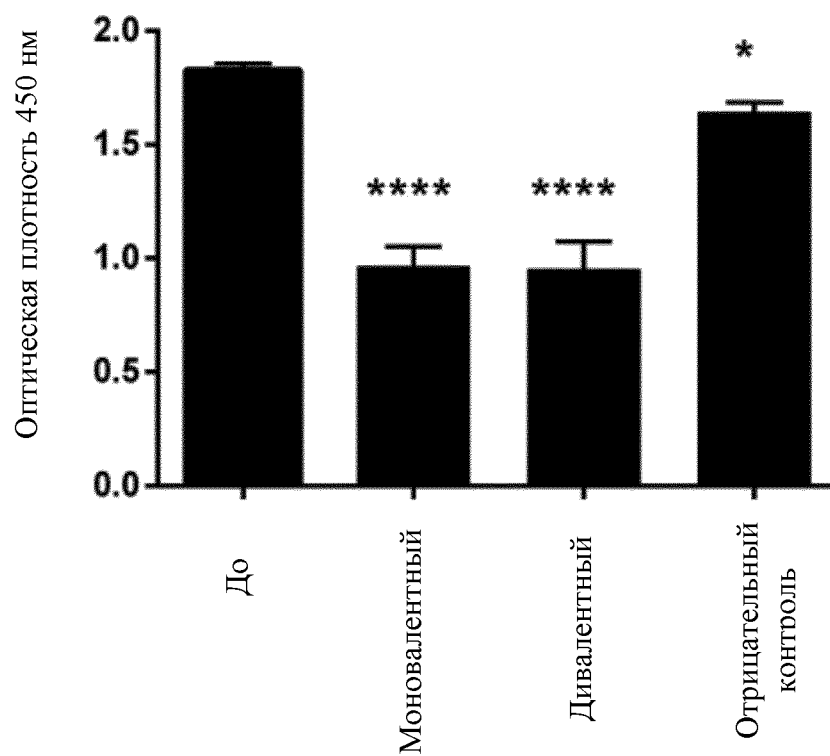


Продолжение Фиг. 1

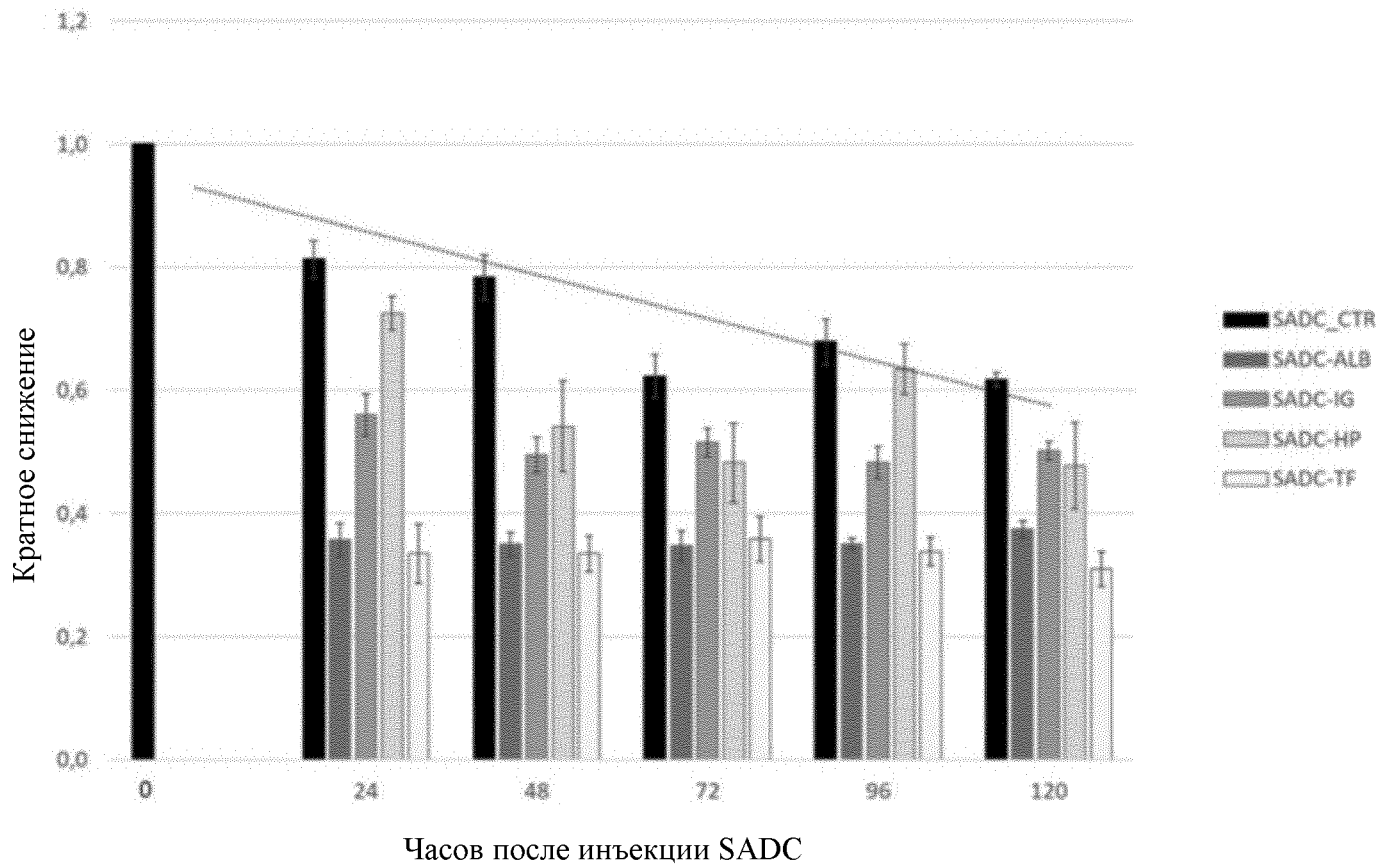


Продолжение Фиг. 1

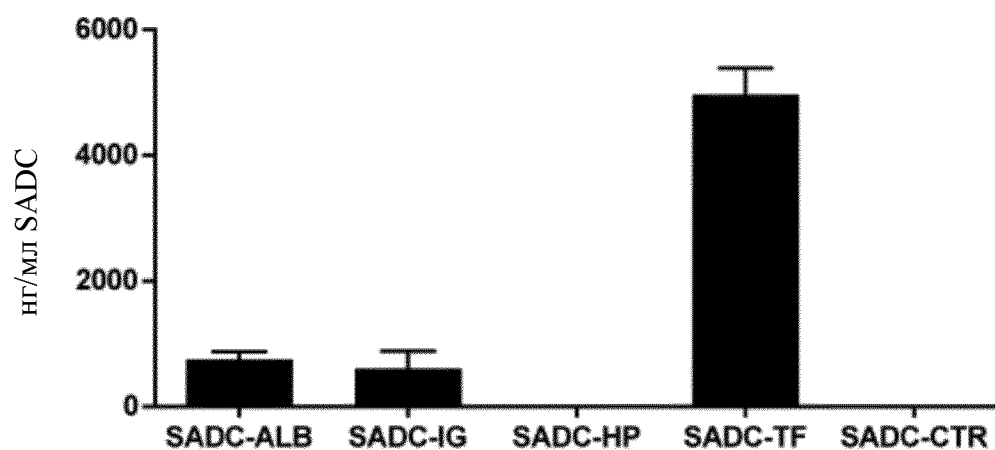




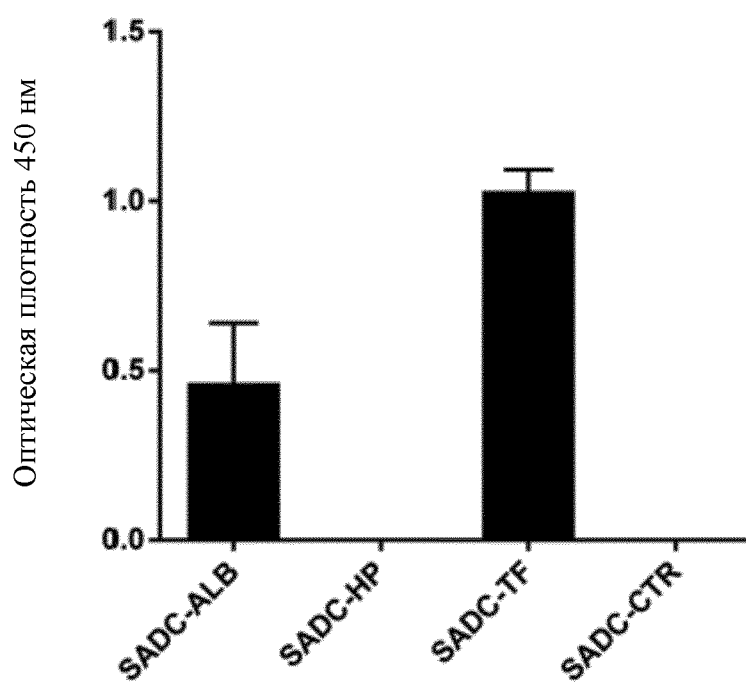
Фиг. 3



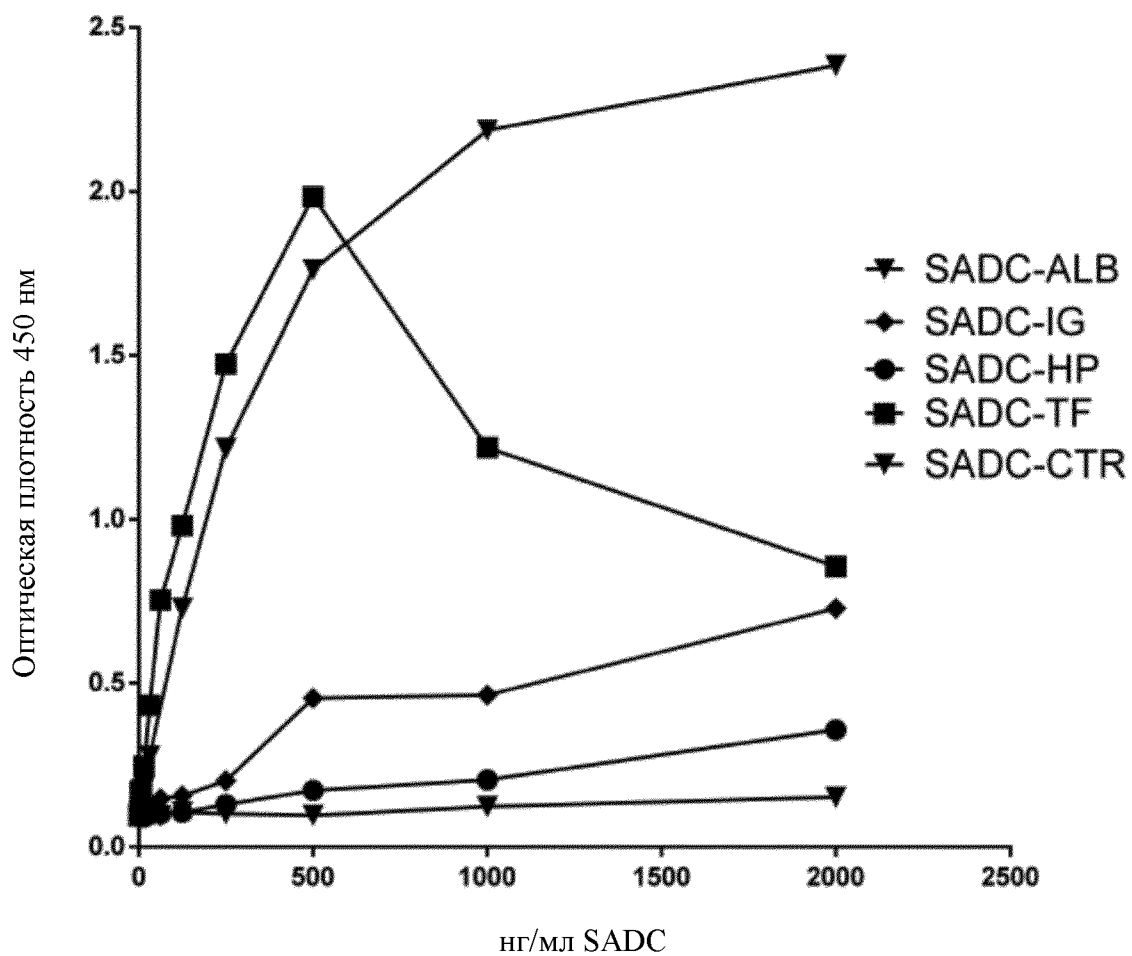
Фиг. 4



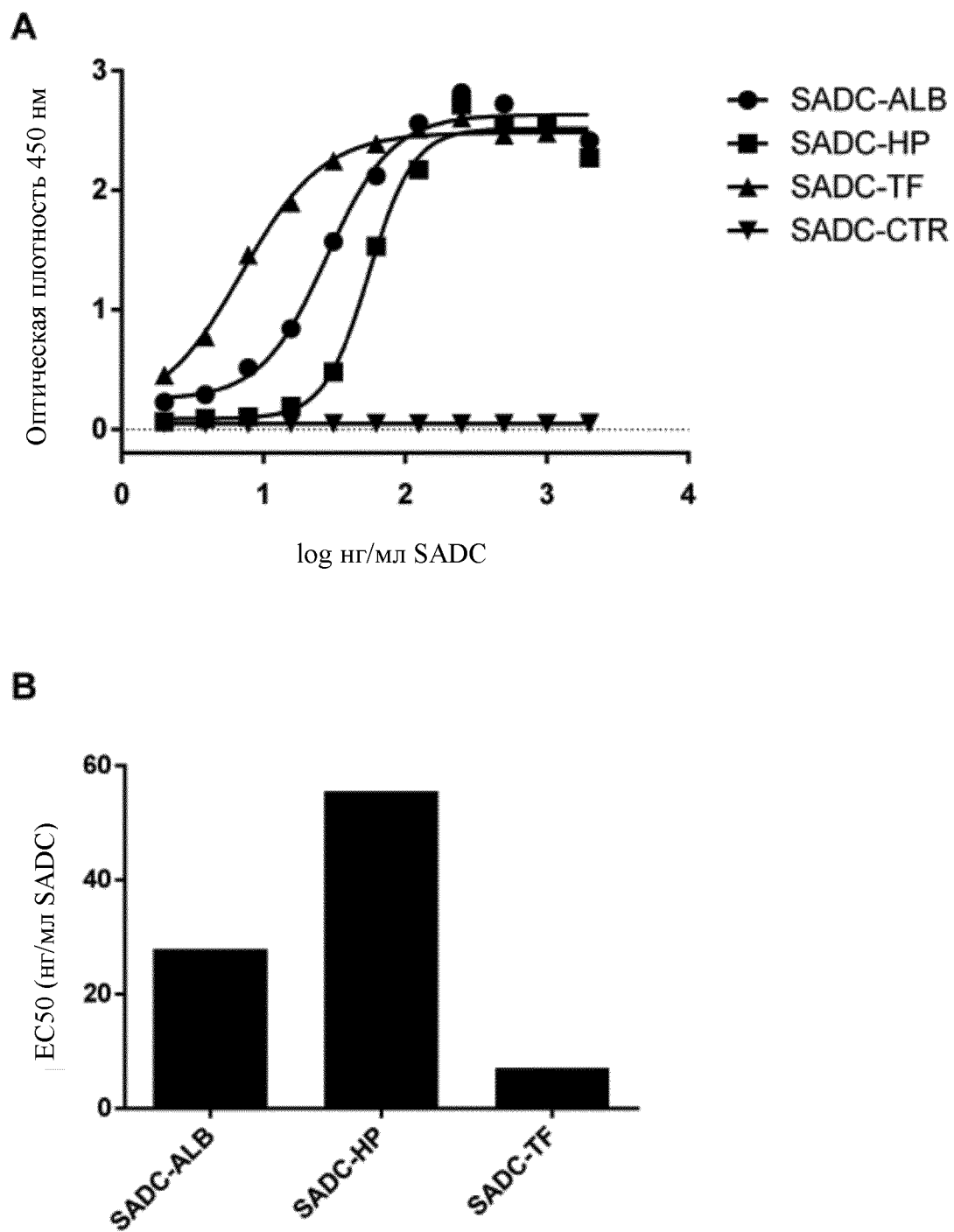
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8