

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.20

(51) Int. Cl. *A61K 38/17* (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.01

(54) СПОСОБЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ЛЕЧЕНИЮ IgA-НЕФРОПАТИИ

(31) 63/033,593

(32) 2020.06.02

(33) US

(86) PCT/US2021/035161

(87) WO 2021/247512 2021.12.09

(71) Заявитель:
АРЕС ТРЭЙДИНГ С.А. (СН)

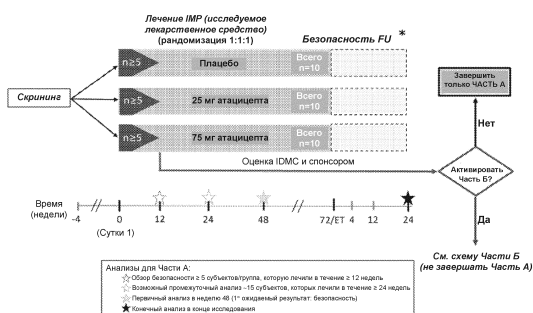
(72) Изобретатель:

Вакс Стивен Дениел, Басси Роберто (US), Гюринг Ханс (DE), Телириан Кристофер, Као Эми Хуэй-цзянь (US)

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к способам, связанным с лечением IgA-нефропатии. Более конкретно, изобретение относится к способам лечения пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), к способам снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), к способам уменьшения протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию, к способам снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию, и другому родственному изобретению. Средствами, используемыми в данных способах, являются слитые молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) (слитые молекулы TACI-Ig/TACI-Fc), такие как атацисепт.



PCT/US2021/035161

МПК: *A61K 38/17* (2006.01) *C07K 14/47* (2006.01)*A61P 3/12* (2006.01)**СПОСОБЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ЛЕЧЕНИЮ IgA-НЕФРОПАТИИ****ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

В данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/033593, поданной 2 июня 2020 г., содержание которой включено сюда посредством ссылки во всей его полноте.

ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПОДАННОГО ЭЛЕКТРОННО

Содержание текстового файла, поданного с настоящей заявкой электронно, включено сюда посредством ссылки во всей его полноте: копия машиночитаемого формата перечня последовательностей (название файла: VETH_011_01WO_SeqList_ST25.txt, дата записи: 3 мая 2021 г., размер файла 28 килобайт).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие, в общем, относится к способам лечения IgA-нефропатии. Более конкретно, настоящее раскрытие относится к способам лечения пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), к способам уменьшения сывороточного уровня Gd-IgA1 (галактозо-дефицитный IgA1) у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), к способам уменьшения протеинурии у пациента имеющего IgA-нефропатию, к способам уменьшения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию, и, кроме того, к связанному с этим раскрытию.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Иммуноглобулин A-нефропатия (IgAN), также известная как болезнь Берже, представляет собой самый распространенный первичный гломерулонефрит в мире. Оценивается, что существуют примерно 10 случаев на миллион человек в год в Соединенных Штатах и 20-40 случаев на миллион человек в год в Азии.

И клинически, и патологически проявление IgAN варьирует. При классической IgAN данное заболевание включает макрогематурию после инфекции. Однако, более обычно, IgAN включает бессимптомную микрогематурию либо с протеинурией, либо без нее. В частности, стойкая протеинурия (особенно с отношением белок:креатинин мочи (UPCR) больше 1 мг/мг) у пациентов с IgAN ассоциирована с повышенным риском почечной недостаточности. Вплоть до 40% всех субъектов, страдающих от IgAN,

прогрессируют с течением времени до терминальной стадии почечной недостаточности (EDRD).

Патогенный механизм IgAN не полностью понятен. Считается, что образование циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA (CIC), которые откладываются в почках, запускает воспаление клубочков и тубулоинтерстициальное рубцевание. Одним субстратом для образования иммунных комплексов является дефицитный по галактозе иммуноглобулин A1 (галактозо-дефицитный IgA1, Gd-IgA1). По сравнению с нормальными антителами IgA1, у данных антител Gd-IgA1 отсутствует галактоза на O-связанных гликанах их шарнирной области. Полагают, что дефицитные по гликозилированию белки Gd-IgA1 запускают образование аутоантител IgA и IgG против шарнирной области Gd-IgA1. Образование циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, которые откладываются в почках, запускает воспаление клубочков и тубулоинтерстициальное рубцевание. Некоторые ссылки, ассоциированные с галактозо-дефицитным IgA1 (Gd-IgA1) и IgA-нефропатией, включают: Liu D et al., 2020; Makita Y et al., 2020; Zhao et al., *Kidney International* 2012.

На текущий момент центральный компонент поддерживающей помощи для пациентов с IgAN заключается в подходящем контроле кровяного давления (BP) и управлении течением протеинурии с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) или блокаторов рецептора ангиотензина (ARB) (Международное общество нефрологии, 2012). В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано то, что применение ACEi уменьшает протеинурию и коррелирует с улучшенным выживанием почек (Descamps-Latascha et al., 2004). При применении в комбинации ACEi и ARB могут иметь аддитивный эффект в уменьшении протеинурии. Однако при долговременном применении ACEi и ARB не обеспечивают остановки или обращения продолжающейся протеинурии и прогрессирования до почечной недостаточности, связанной с IgAN.

Не было показано, что другие лечения, такие как лечения кортикостероидами (CS) и иммунодепрессантами, определенно улучшают результат для почек (Floege et al., 2011). Хотя короткий курс CS и рекомендован для субъектов с сохраняющейся функцией почек, которые имеют стойкую протеинурию, несмотря на адекватный контроль кровяного давления и лечение ACEi (Международное общество нефрологии, 2012), недавний обзор опубликованных клинических испытаний свидетельствует о том, что CS

могут лишь улучшать выживание почек в избранных ситуациях, и сохраняются вопросы о безопасности (Lv 2012).

Таким образом, существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении IgAN, поскольку доступные лечения IgAN в настоящее время являются неадекватными. Принимая во внимание то, что результаты у субъектов с IgAN остаются плохими, особенно относительно развития ESRD и общей смертности, IgAN не может считаться вялотекущим заболеванием, и требуются лучшие лечения. В частности, до настоящего времени нет доступного лечения, которое эффективно уменьшает образование и отложение циркулирующих иммунных комплексов Gd-IgA1 в почках. Таким образом, в настоящее время не существует вмешательства с потенциалом для подлинной модификации заболевания посредством уменьшения причинного фактора заболевания, в частности, для пациентов со стойкой протеинурией и высоким содержанием белка в моче.

Соответственно, в данной области существует потребность в улучшенных способах лечения IgAN, в частности, у пациентов с IgAN со стойкой протеинурией и/или высокими уровнями протеинурии. Кроме того, в данной области существует потребность в улучшенных способах уменьшения плазматического уровня Gd-IgA1 у пациентов, имеющих IgAN, в частности, у пациентов с IgAN со стойкой протеинурией и/или высокими уровнями протеинурии, предпочтительно посредством способа, который можно применять в течение длительного периода времени. Кроме того, в данной области существует потребность в улучшенных способах уменьшения протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефropатию, в частности, у пациентов с IgAN со стойкой протеинурией и/или высокими уровнями протеинурии, предпочтительно посредством способа, который можно применять в течение длительного периода времени.

Настоящее раскрытие преодолевает описанные выше проблемы и удовлетворяет описанные выше потребности.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие относится к слитым молекулам трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), и в нем предложены способы лечения пациента, имеющего IgA-нефropатию (IgAN), и родственные способы.

Настоящее изобретение отчасти основывается на неожиданном наблюдении того, что введение слитой молекулы TACI-Ig, подобной атаццепту, обеспечивает сильное уменьшение сывороточных уровней Gd-IgA1 (galactose-deficient IgA, галактозо-дефицитный IgA1) у пациентов с IgAN даже для сильно пораженных пациентов с высоким уровнем протеинурии. Кроме того, обнаружили то, что данный подход приводит к меньшим побочным эффектам и обеспечивает более длительное лечение, чем лечения IgAN, известные из современного уровня техники.

Согласно одному аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу уменьшения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу уменьшения протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию, включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу уменьшения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию,

включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
 - (2) константный домен человеческого иммуноглобулина,
- и где указанный способ включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему следующие стадии:

- (1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
- (2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему следующие стадии:

- (1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина;

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB, и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении у пациента протеинурии, связанной с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для уменьшения у пациента протеинурии, связанной с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLуS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLуS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLуS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для уменьшения протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLуS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для уменьшения протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

В следующем делается ссылка на графические материалы. Все способы, на которые дается ссылка в описаниях графических материалов ниже, осуществляются, как подробно описывается в примерах.

ФИГ. 1 представляет собой схематическое представление схемы исследования (Часть А) Примера 1. *: субъекты, которые имеют раннее завершение до недели 72, осуществляют посещение, связанное с ранним завершением, и период наблюдения для оценки безопасности с посещениями в недели 4, 12, 24 и затем каждые 12 недель до недели 72. РЗ: посещение, связанное с ранним завершением; ИЛС: исследуемое лекарственное средство; ПН безопасности: 24-недельный период последующего наблюдения для оценки безопасности.

На **ФИГ. 2** обобщаются промежуточные результаты, полученные в Примере 1 к неделе 24. (А) демонстрирует медианное изменение сывороточного Gd-IgA1 от исходного уровня (сутки 1) в неделю 24, (Б) демонстрирует медианное изменение 24-часового UPCR (отношение белок /креатинин в моче) от исходного уровня (сутки 1) в неделю 24, (В) демонстрирует медианное изменение сывороточных IgA, IgG и IgM в неделю 24 в исследовании Примера 1. Столбики слева направо демонстрируют значения для плацебо, 25 мг атацицепта и 75 мг атацицепта.

ФИГ. 3 представляет собой график, демонстрирующий связь с дозой, наблюдаемую для изменения от исходного уровня в Gd-IgA1 и 24-часовом UPCR в неделю 24 в исследовании Примера 1.

ФИГ. 4 демонстрирует сравнение эффекта лечения между 75 мг атацицепта и 16 мг будесонида.

ФИГ. 5 демонстрирует медианный % изменения сывороточной концентрации относительно исходного уровня (значение в сутки 1 до первого введения TACI-Ig) для (А) сывороточного IgA, (Б) сывороточного IgG, (В) сывороточного IgM, (Г) сывороточного Gd-IgA1, (Д) компонента С3 в сыворотке, (Е) компонента С4 в сыворотке и (Ж) медианный % изменения оценочной скорости клубочковой фильтрации (GFR) относительно исходного уровня в исследовании Примера 1.

ФИГ. 6 демонстрирует изменение от исходного уровня (GFB, т.е. изменение относительно значения в сутки 1 перед первым введением TACI-Ig) для точки отношения белок мочи:креатинин в исследовании Примера 1 (значения для индивидуального пациента, а также аппроксимированные кривые на основе данных значений). 25 мг: группа 25 мг атацицепта; 75 мг: группа 75 мг атацицепта; РВО: группа плацебо.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя настоящее раскрытие и описывается подробно выше и ниже, следует понимать то, что данное раскрытие не ограничивается конкретными методологиями, протоколами и реактивами, описанными посредством настоящего раскрытия, так как они могут варьировать. Также следует понимать то, что использованная здесь терминология служит лишь для цели описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения объема настоящего раскрытия, который будет ограничиваться только приложенной формулой изобретения. Если не определено иначе, все использованные здесь технические и научные термины имеют такие же значения, которые обычно понятны обычному специалисту в данной области.

В следующем определенные элементы настоящего раскрытия будут описаны более подробно, включая описание конкретных воплощений. Однако по-разному описанные примеры и предпочтительные воплощения не следует истолковывать как ограничивающие настоящее раскрытие только прямо описанными воплощениями. Следует понимать то, что данное описание поддерживает и охватывает воплощения, которые объединяют прямо описанные воплощения с любым числом раскрытых и/или предпочтительных элементов и любым способом. Кроме того, любые перестановки и комбинации всех описанных элементов в данной заявке следует рассматривать как раскрытые описанием настоящей заявки, за исключением тех случаев, где это приводит к логическим противоречиям, и контекст указывает иное.

Если здесь не определено иначе, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим раскрытием, будут иметь значения, которые обычно понятны обычным специалистам в данной области. В общем, номенклатуры и методики, на которые дается ссылка в настоящем раскрытии, например, номенклатуры и методики медицины, фармации, биологии, биотехнологии, фармакологии или токсикологии, представляют собой хорошо известные и общеупотребимые в данной области номенклатуры и методики. Способы и методики настоящего раскрытия обычно осуществляются согласно традиционным способам, хорошо известным в данной области, и как описано в ссылках, процитированных и обсуждаемых по всему настоящему раскрытию, если не указано иное.

Если в настоящем раскрытии утверждается то, что процитированные здесь патентная заявка, патенты или печатные публикации включаются сюда посредством ссылки во всей их полноте, такой включенный материал включается во всей его полноте,

за исключением любых пунктов формулы изобретения, определений, сущностных ограничений ответственности или отрицаний, и за исключением степени, в которой включенный материал не согласуется с приведенным здесь прямым раскрытием, причем в данном случае формулировка в данном раскрытии имеет преимущество.

Согласно одному аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения пациента, имеющего IgA-нефropатию (IgAN), включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента, имеющего IgA-нефropатию (IgAN), включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу уменьшения протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефropатию, включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефropатию, включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина,

и где указанный способ включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

Во избежание сомнений следующие определения и воплощения описания относятся к каждому из описанных выше аспектов, а также к каждому из других аспектов, описанных ниже.

Термин «IgA-нефропатия», сокращенный как «IgAN» в том виде, как он здесь используется, относится к почечному заболеванию, отличающемуся отложениями IgA1 в почке (Selvaskandan H et al., 2019; Cattran DC et al., 2009; см. также приведенный выше раздел предшествующего уровня техники). Самым обычным гистопатологическим изменением, ассоциированным с IgAN, является очаговая или диффузная экспансия мезангиальных областей пролиферативными клетками и внеклеточным матриксом. Кроме того, у пациентов с более тяжелыми поражениями можно наблюдать широкий спектр поражений, идентифицированных световой микроскопией, включая диффузную эндокапиллярную пролиферацию, сегментарный склероз, сегментарный некроз и образование клеточных полумесяцев. У пациентов с IgA-нефропатией имеется разный прогноз. Подтвердили, что несколько факторов сильно коррелируют с неблагоприятным прогнозом IgA-нефропатии, включая гематурию, протеинурию, высокие уровни Gd-IgA1 в сыворотке, умеренную гиперклеточность, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное воспаление и диффузное клубочковое совместное отложение IgG и/или IgM, а также компонентов комплемента 3 (C3).

То, имеет ли пациент с гематурией и/или протеинурией IgA-нефропатию, может быть подтверждено биопсией почки. Как известно специалисту, у индивидов, имеющих

IgA-нефропатию, образец биопсии при иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии демонстрирует пролиферацию мезангия с отложениями IgA. Предпочтительно, согласно настоящему раскрытию индивид считается имеющим IgA-нефропатию/являющимся пациентом с IgA-нефропатией при комбинации протеинурии и IgA-доминантных мезангиальных отложений, наблюдающихся в биопсии.

Как известно специалисту, Gd-IgA1 представляет собой «галактозо-дефицитный IgA1» - модифицированную форму иммуноглобулина A1, который неправильно откладывается в клубочковом мезангии по меньшей мере некоторых пациентов с IgAN, либо один, либо в комбинации с IgG и/или IgM. Публикации, связанные с Gd-IgA1, включают Wyatt et al., *N Engl J Med* 2013; Czerkinsky et al. *J Clin Invest* (1986); Novak et al. *Semin Nephrol* 2008; Tomana et al. *Kidney Int* 1997 и Suzuki et al., *Clin Exp Nephrol* 2014.

Сывороточный уровень Gd-IgA1, например, можно определять посредством ELISA (твёрдофазный иммуноферментный анализ), как описано в Примере 1 ниже, который следует способу, раскрытому Suzuki и коллегами (Suzuki et al., *Clin Exp Nephrol* 2014). Данный способ также можно осуществлять посредством имеющихся в продаже наборов, например, набора для анализа Gd-IgA1 (галактозо-дефицитный IgA1) от Immuno-Biological Laboratories, Япония (каталожный № 27600), который основывается на ELISA с моноклональным антителом, которое специфично распознает галактозо-дефицитную последовательность шарнира человеческого Gd-IgA1 (Yamasaki et al., *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*, 2018; Yasutake et al., *Nephrol Dial Transplant*, 2015).

Термин «протеинурия» в том виде, как он здесь используется, относится к присутствию белка в моче свыше нормальных уровней. «Протеинурия» включает «альбуминурию» и «микроальбуминурию». Нормальные человеческие уровни белка появляются в моче в интервале примерно от 0 до 30 мг/л, хотя для случайного образца мочи данный уровень может достигать примерно 80 мг/л. Для 24-часового сбора мочи нормальные человеческие уровни белка мочи находятся в интервале от примерно 0 до 150 мг. Предпочтительно согласно настоящему раскрытию анализ на протеинурию считается в качестве указывающего на ненормальный или повышенный уровень белка (и, таким образом, анализ на протеинурию является «положительным» в том смысле, что пациент идентифицируется как имеющий протеинурию), если пациент имеет в моче более 0,5 г белка в сутки или отношение белок/креатинин в моче (UPCR) более 0,5 мг/мг в 24-часовой моче.

Пациент имеет «стойкую протеинурию» в том виде, в котором здесь используется данный термин, если он/она имел по меньшей мере два последовательных положительных анализа на протеинурию в серии. В данном контексте анализ, например, может считаться положительным, если пациент имеет более 0,5 г белка в сутки в моче или отношение белок/креатинин в моче (UPCR) больше 0,5 мг/мг в 24-часовой моче. Как будет известно специалисту, второй анализ для того, чтобы он был релевантным, не следует проводить сразу после первого, но с некоторым интервалом времени, например, через неделю или через несколько месяцев (например, со временем от 1 недели до 6 месяцев между двумя положительными анализами). Стойкая протеинурия иллюстрирует хроническое заболевание почек и, чаще всего, точку невозврата. Следовательно, стойкая протеинурия является фактором риска дальнейшего прогрессирования к тяжелому заболеванию с почечной недостаточностью и либо смертью, либо хроническим диализом в качестве последствий.

Тяжесть протеинурии может дополнительно описываться значением «UPCR» (отношение белок/креатинин в моче). Креатинин обычно высвобождается в мочу при приблизительно постоянной скорости. Таким образом, UPCR обеспечивает оценку того, увеличивается ли ежесуточное выделение белка в мочу по сравнению с нормальным/здоровым состоянием (Yang et al., PLoS ONE, 2015). Нормальное отношение белок/креатинин в моче составляет не более 200 мг/г. Предпочтительно согласно настоящему раскрытию UPCR определяют посредством измерения общего белка и креатинина в 24-часовой моче.

Если настоящее раскрытие относится к «определению уровня протеинурии», это означает комбинацию следующего: (1) определение того, имеет ли пациент протеинурию, (2) определение того, является ли протеинурия стойкой протеинурией, и (3) определение значения UPCR (отношение белок/креатинин в моче) на основе 24-часового сбора мочи.

Термины «осуществление лечения» заболевания и «лечение» заболевания в том виде, как они здесь используются, относятся к способу предоставления субъекту фармацевтического лечения, например, к введению лекарственного средства таким образом, что указанное заболевание облегчается, уменьшается, минимизируется, останавливается или даже излечивается, и/или таким образом, что шансы рецидива заболевания уменьшаются или даже предупреждается рецидив заболевания.

Типично, пациента, подвергнутого лечению/введению согласно настоящему раскрытию, ранее лечили с использованием стандартной терапии (SOC) посредством введения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или терапии блокатором рецептора ангиотензина (ARB). Например, данного пациента возможно подвергали по меньшей мере 8 неделям, предпочтительно по меньшей мере 12 неделям лечения посредством введения ACEi и/или ARB перед подверганием пациента воздействию способа по настоящему раскрытию.

Способ согласно настоящему раскрытию включает введение слитой молекулы TACI-иммуноглобулина (TACI-Ig), которая содержит (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BlyS (стимулятор В-лимфоцитов) и APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

К настоящему времени идентифицировали три рецептора, которые имеют уникальные аффинности связывания в отношении двух факторов роста: BlyS (стимулятор В-лимфоцитов) и APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию) – TACI (трансмембранный активатор и интерактор CAML, также известный как член 13B надсемейства рецептора фактора некроза опухолей (TNFRSF13B)), BCMA (антиген созревания В-клеток) и BAFF-R (рецептор фактора активации В-клеток) (Marsters et al. 2000; Thompson et al. 2001).

TACI и BCMA оба связывают и BlyS, и APRIL, тогда как BAFF-R, по-видимому, способен связывать с высокой аффинностью только BlyS (Marsters et al., 2000; Thompson et al. 2001). В результате, BlyS способен к сигнализации через все три рецептора, тогда как APRIL, по-видимому, способен только к сигнализации через TACI и BCMA. Кроме того, циркулирующие гетеротримерные комплексы BlyS и APRIL (группировка трех субъединиц белка, содержащая одну или две копии каждой из субъединиц BlyS и APRIL) были идентифицированы в образцах сыворотки, взятых от пациентов с системными ревматическими заболеваниями на основе иммунной системы, и было показано, что они индуцируют пролиферацию В-клеток *in vitro* (Raschke et al., 2002).

BlyS и APRIL представляют собой мощные стимуляторы созревания, пролиферации и выживания В-клеток (Moore et al., 1999; Schneider et al., 1999; Do et al., 2000) и играют роль в стойкости аутоиммунных заболеваний, особенно аутоиммунных заболеваний с участием В-клеток. Атацицепт – антагонист всех известных конформаций BlyS и APRIL (т.е. гомотримерной, гетеротримерной, мультимерной и растворимой или

экспрессируемой на мембране) – лишает В-клетки существенных сигналов выживания (Gross JA et al., 2001).

Если не указано иное, при ссылке в настоящем раскрытии на «TACI», это означает ссылку на человеческий рецептор TACI. Аминокислотная последовательность TACI приводится как SEQ ID NO: 10 в данном раскрытии.

Термин «внеклеточный домен TACI» обозначает внеклеточный домен (человеческого) TACI. Внеклеточный домен TACI соответствует аминокислотам 1-166 SEQ ID NO: 10. Аминокислотная последовательность внеклеточного домена TACI приводится как SEQ ID NO: 11 в данном раскрытии.

Связывает ли внеклеточный домен TACI или его фрагмент BlyS может быть определено способами, известными специалисту, и описанными, например, в Примере 4 опубликованной заявки на патент США № US 2003/0103986 A1.

Специалисту в данной области понятно то, что слитая молекула TACI-Ig согласно настоящему раскрытию не является антителом против TACI. Антитело против TACI не содержало бы внеклеточный домен TACI или его вариант, или фрагмент, который связывает BlyS и/или APRIL, но было бы направлено против эпитопа из внеклеточного домена TACI.

В опубликованных патентной заявке США US 2006/0067933 A1 (которая тем самым включается посредством ссылки во всей ее полноте) и международной заявке PCT/US02/15910 (опубликованной как WO 02/094852 A2, тем самым включенной посредством ссылки во всей ее полноте) раскрыты последовательности внеклеточного домена TACI, а также специфических фрагментов внеклеточного домена TACI, которые взаимодействуют с его лигандами – BlyS и APRIL.

Как раскрыто, например, в US 2006/0067933 A1, внеклеточный домен TACI содержит два цистеин (Cys)-богатых повтора, которые характерны для членов надсемейства рецептора фактора некроза опухолей (TNF), к которому принадлежит рецептор TACI. В US 2006/0067933 A1 также установлено, что образующийся в результате сплайсинга вариант TACI, обозначенный BR42x2, содержащий только второй, менее консервативный Cys-богатый повтор, мог связывать BlyS. Следовательно, в рамках настоящего раскрытия внеклеточный домен TACI или его фрагмент предпочтительно по меньшей мере содержит или состоит из аминокислотных остатков 71-104 SEQ ID NO: 11, соответствующих второму Cys-богатому повтору. В качестве альтернативы, внеклеточный домен TACI или его фрагмент может

дополнительно содержать аминокислотные остатки 34-66 SEQ ID NO: 11, соответствующие первому Cys-богатому повтору. В предпочтительном воплощении настоящего раскрытия указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент содержит или состоит из аминокислотных остатков 30-110 SEQ ID NO: 11. Слитая молекула TACI-Ig, содержащая данную последовательность, связывает и ингибирует BLYS. Кроме того, слитая молекула TACI-Ig, содержащая данную последовательность, также связывает и ингибирует APRIL.

Фрагменты и варианты (например, варианты последовательности с разным % идентичности) внеклеточного домена TACI также можно использовать в контексте настоящего изобретения, при условии, что данный фрагмент/вариант способен связывать BLYS и/или APRIL. Предпочтительно такой фрагмент также ингибирует или уменьшает биологическую активность BLYS и/или APRIL.

Способность любого внеклеточного домена TACI, слитой молекулы TACI-Ig или его варианта, или фрагмента связывать BLYS и/или APRIL можно оценивать стандартными анализами связывания, известными специалисту.

Например, можно проводить конкурентный анализ связывания, как описано в Примере 4А опубликованной патентной заявки США № US 2003/0103986 A1 (которая тем самым включается посредством ссылки во всей ее полноте). Вкратце, 96-луночный планшет может быть покрыт TACI. Готовят радиоактивно меченый BLYS или APRIL. Смеси слитой молекулы TACI-Ig, подлежащей анализу, в разных концентрациях с фиксированной концентрацией радиоактивно меченого BLYS или APRIL экспонируются на планшете, покрытом TACI. Значения IC₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) могут быть рассчитаны на основе количества удерживаемой радиоактивной метки.

В качестве альтернативы, можно проводить анализ связывания в растворе, как описано в Примере 4В опубликованной патентной заявки США № US 2003/0103986 A1.

Способность ингибировать или уменьшать биологическую активность BLYS или APRIL можно оценивать стандартными анализами активности, известными специалисту, например, посредством подтверждения того, имеет ли внеклеточный домен TACI или слитая молекула TACI-Ig, подлежащая анализу, способность вызывать дозозависимое уменьшение уровней иммуноглобулина в зрелых и общих В-клетках. Такие эксперименты описываются, например, в Примере 11 опубликованной патентной заявки США № US 2006/0067933 A1.

«Константный домен человеческого иммуноглобулина» в том виде, как здесь используется данный термин, также называется «константный домен иммуноглобулина (Ig)» или «домен Fc», и он имеет происхождение от человека, и предпочтительно представляет собой IgG. IgG может представлять собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Домен Fc предпочтительно содержит по меньшей мере домен CH2, CH3 IgG1, предпочтительно вместе с шарнирной областью. Предпочтительно константный домен человеческого иммуноглобулина представляет собой константный домен человеческого IgG1.

В некоторых воплощениях указанный константный домен человеческого IgG1 был модифицирован для пониженной комплементзависимой цитотоксичности (CDC) и/или антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC).

При ADCC домен Fc антитела связывается с рецепторами Fc (FcγR) на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как природные киллеры и макрофаги, приводя к фагоцитозу или лизису клеток-мишеней. При CDC антитела умерщвляют клетки-мишени посредством запуска каскада комплемента на поверхности клетки. Связывание IgG с активирующими (FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa и FcγRIIIb) и ингибирующими (FcγRIIb) FcγR или первым компонентом комплемента (C1q) зависит от остатков, расположенных в шарнирной области и домене CH2. Две области домена CH2 являются важными для связывания с FcγR и C1q комплемента, и имеют уникальные последовательности в IgG2 и IgG4. Например, сообщали о том, что замена остатков IgG2 в положениях 233-236 в человеческом IgG1 значительно уменьшает ADCC и CDC. Следующие мутации Fc согласно положениям EU индекса (Kabat et al., 1991) могут быть введены, например, в Fc, происходящую из IgG1:

T250Q/M428L

M252Y/S254T/T256E плюс H433K/N434F

E233P/L234V/L235A/ΔG236 плюс A327G/A330S/P331S

E333A; K322A.

Дополнительные мутации Fc, например, могут представлять собой замены в положениях EU индекса, выбранных из 330, 331, 234 или 235, или их комбинаций. Аминокислотная замена в положении 297 EU индекса, находящемся в домене CH2, также может быть введена в домен Fc в контексте настоящего изобретения, устраняя потенциальный сайт присоединения N-связанного углевода. Остаток цистеина в положении 220 EU индекса также может быть заменен остатком серина, устраняя

остаток цистеина, который обычно образует дисульфидные связи с константной областью легкой цепи иммуноглобулина.

Конкретные подходящие для слитых белков TACI-Ig домены Fc (Fc-488, а также Fc4, Fc5, Fc6, Fc7 и Fc8) и их получение, например, раскрыты в патенте США № 8637021. Предпочтительный пример константного домена человеческого иммуноглобулина, который можно использовать с слитой молекуле TACI-Ig по настоящему раскрытию, приводится SEQ ID NO: 2. Применение любого из данных конкретных доменов Fc или их вариантов последовательности для образования слитого белка TACI-Ig находится в пределах объема настоящего раскрытия.

«Слитая молекула» по настоящему раскрытию представляет собой молекулу, содержащую две части, определенные выше (т.е. (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS и/или APRIL; и (2) константный домен человеческого иммуноглобулина). Такая слитая молекула может представлять собой гибридный белок, экспрессируемый молекулой нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидные последовательности по меньшей мере двух генов. Например, слитая молекула TACI-иммуноглобулина может содержать группировку рецептора TACI и группировку иммуноглобулина. «Группировка рецептора TACI» в том виде, в котором здесь используется данный термин, представляет собой часть внеклеточного домена рецептора TACI, которая связывается по меньшей мере с одним из BLYS или APRIL.

Термин «рецептор» обозначает ассоциированный с клеткой белок, который связывает биоактивную молекулу, именуемую «лигандом». Данное взаимодействие опосредует влияние лиганда на клетку. В контексте связывания с рецептором TACI фраза «специфично связывается» или «специфичное связывание» относится к способности лиганда конкурентно связываться с данным рецептором. Например, BLYS специфично связывается с рецептором TACI, и это может быть продемонстрировано наблюдением конкуренции за рецептор TACI между выявляемо меченым BLYS и немеченым BLYS.

Рецепторы могут быть мембраносвязанными, цитозольными или ядерными; мономерными (например, рецептор тиреотропного гормона, бета-адренергический рецептор) или мультимерными (например, рецептор PDGF (фактор роста тромбоцитов), рецептор гормона роста, рецептор IL-3 (интерлейкин-3), рецептор GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), рецептор G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), рецептор эритропоэтина и рецептор

IL-6). Мембраносвязанные рецепторы отличаются многодоменной структурой, содержащей внеклеточный лигандсвязывающий домен и внутриклеточный эффекторный домен, который типично участвует в трансдукции сигнала. В некоторых мембраносвязанных рецепторах внеклеточный лигандсвязывающий домен и внутриклеточный эффекторный домен располагаются в отдельных полипептидах, которые составляют полный функциональный рецептор.

В общем, связывание лиганда с рецептором приводит к конформационному изменению в рецепторе, которое вызывает взаимодействие между эффекторным доменом и другой(ими) молекулой(лами) в клетке, что, в свою очередь, приводит к изменению метаболизма клетки. Метаболические события, которые часто связаны со взаимодействиями рецептор-лиганд, включают транскрипцию генов, фосфорилирование, дефосфорилирование, увеличения продукции цилического АМФ (аденозинмонофосфат), мобилизацию клеточного кальция, мобилизацию мембранных липидов, клеточную адгезию, гидролиз инозитольных липидов и гидролиз фосфолипидов.

Если в настоящем раскрытии утверждается то, что внеклеточный домен TACI или его фрагмент «связывает» BlyS и/или APRIL, это означает то, что указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент конкурентно связывает BlyS и/или APRIL с рецептором TACI. Это связывание может быть подтверждено экспериментами по конкурентному связыванию, как известно специалисту. Например, для подтверждения связывания BlyS внеклеточным доменом TACI или его фрагментом, фиксированное количество меченого BlyS (например, с использованием радиоактивной метки) может быть связано с фиксированным количеством иммобилизованного полноразмерного рецептора TACI в присутствии разных количеств указанного внеклеточного домена TACI или его фрагмента. Если в присутствии возрастающих количеств внеклеточного домена TACI или его фрагмента количество меченого BlyS, связанного с указанным иммобилизованным рецептором TACI, уменьшается, это указывает на то, что указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент связывает BlyS конкурентно с рецептором TACI. Связывание APRIL указанным внеклеточным доменом TACI или его фрагментом может быть подтверждено соответствующими экспериментами с меченым APRIL.

Примерами слитых молекул TACI-Ig являются атацицепт (WHO Drug Information, Vol. 21 (2007) No. 1, p. 58) или близкородственная молекула телитацицепт (WHO Drug Information, Vol. 33 (2019), No. 3, p. 689).

Аминокислотная последовательность атацицепта приводится как SEQ ID NO: 3. Аминокислотная последовательность близкородственной слитой молекулы TACI-Ig телитацицепта приводится как SEQ ID NO: 4. Аминокислотная последовательность другой близкородственной слитой молекулы TACI-Ig, раскрытой в опубликованной европейской патентной заявке EP 2161287 A1, приводится как SEQ ID NO: 5-7 и 9. Аминокислотная последовательность другой близкородственной слитой молекулы TACI-Ig, раскрытой в патенте США № US 8193316 B2, приводится как SEQ ID NO: 8.

Атацицепт представляет собой рекомбинантный слитый белок, содержащий внеклеточную лигандсвязывающую часть рецептора TACI (трансмембранный активатор, модулятор кальция и интерактор лиганда циклофилина (CAML)) и модифицированную Fc-часть человеческого IgG.

Атацицепт действует в качестве антагониста BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию), которые оба являются членами надсемейства фактора некроза опухоли (TNF). Было показано, что BLYS и APRIL являются важными регуляторами функции созревания и выживания В-клеток.

Атацицепт представляет собой растворимый гликопротеин, содержащий 313 аминокислот, образующийся в результате слияния Fc человеческого IgG1 и части из внеклеточного домена рецептора BLYS TACI с прогнозируемой массой 35,4 килоДальтон (кДа). Конформация данного продукта является димерной с прогнозируемой массой 73,4 кДа. Атацицепт продуцируется в клетках яичника китайского хомяка (CHO) посредством методики генной инженерии.

В атацицепте Fc человеческого IgG1 был модифицирован для уменьшения связывания Fc с компонентом C1q комплемента и взаимодействия с рецепторами антител (Tao et al., 1993; Canfield et al., 1991). Атацицепт анализировали и подтвердили уменьшение данных эффекторных функций Fc.

В контексте настоящего изобретения предпочтительным является то, что любой такой фрагмент или вариант внеклеточного домена TACI или слитой молекулы TACI-Ig не имеет какой-либо биологической активности, которая значительно меньше, чем активность атацицепта, т.е. белка, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

Молекула TACI-Ig может быть получена стандартными способами молекулярной биологии, экспрессии и очистки рекомбинантного белка, известными специалисту. Такие способы, например, описываются в опубликованной патентной заявке США № US

2003/0103986 A1. В частности, нуклеиновая кислота, кодирующая последовательность белка слитой молекулы TACI-Ig, может быть получена либо синтезом ДНК, либо способом, как описано в Примере 1 US 2003/0103986 A1. Затем данная нуклеиновая кислота может быть клонирована в экспрессионный вектор млекопитающего, как описано в Примере 2 US 2003/0103986 A1. Данную экспрессионную конструкцию затем можно использовать для трансфицирования экспрессирующих клеток млекопитающего, например, клеток яичника китайского хомяка (CHO) DG44, и для рекомбинантной экспрессии слитой молекулы TACI-Ig, кодируемой экспрессионной конструкцией, как описано в Примере 2 US 2003/0103986 A1. Рекомбинантно экспрессированный белок можно затем выделять и очищать, например, посредством комбинации аффинной хроматографии на белке A и гель-фильтрации на S-200, как описано в Примере 2 и 3 US 2003/0103986 A1. Структурная характеристика очищенной слитой молекулы TACI-Ig может проводиться посредством вестерн-блоттинга и секвенирования белка, как описано в Примере 3 US 2003/0103986 A1. Кроме того, функциональная характеристика слитой молекулы TACI-Ig может проводиться посредством анализов конкурентного связывания или анализов связывания в растворе, как описано в Примере 4 US 2003/0103986 A1.

Для достижения эффектов, описанных в настоящем раскрытии (например, эффектов уменьшения сывороточной концентрации Gd-IgA1 и/или протеинурии), слитая молекула TACI-Ig вводится пациенту в терапевтически эффективном количестве. Таким образом, если в настоящем раскрытии утверждается то, что слитая молекула TACI-Ig вводится пациенту/субъекту, нуждающемуся в этом, понятно то, что это означает, что вводится терапевтически эффективное количество указанной слитой молекулы TACI-Ig. Говорят, что белок TACI-иммуноглобулин и фармацевтически приемлемый носитель вводятся в «терапевтически эффективном количестве», если вводимое количество является физиологически значимым. Агент является физиологически значимым, если его присутствие приводит к выявляемому изменению физиологии пациента-реципиента. Одним примером общего указания на то, что белок TACI-иммуноглобулин вводится в терапевтически эффективном количестве, является то, что после введения субъекту имеется снижение циркулирующих уровней BLYS и/или APRIL в крови. Уровни циркулирующих BLYS и/или APRIL в крови, например, можно определять посредством ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ). Примеры концентраций, считающихся терапевтически эффективными, например, приводятся в Примере 1 (25 мг в неделю или 75 мг в неделю).

Препарат, лекарственная форма и путь введения слитой молекулы TACI-Ig конкретно не ограничиваются, при условии, что это приводит к подходящей сывороточной концентрации слитой молекулы TACI-Ig (см. Пример 1 и Фиг. 5А для примеров), которая обеспечивает желательные эффекты.

В общем, дозировка введенного белка TACI-иммуноглобулин будет варьировать, в зависимости от таких факторов, как возраст субъекта, масса, рост, пол, общее медицинское состояние и предыдущая медицинская история. Типично желательно предоставлять реципиенту дозировку белка TACI-иммуноглобулин, которая находится в интервале от примерно 0,2 до 10 мг слитой молекулы TACI-Ig на кг массы тела указанного субъекта, хотя также можно вводить меньшую или большую дозировку, как диктуют обстоятельства. Например, 25 мг или 75 мг указанной слитой молекулы TACI-Ig можно вводить субъекту в неделю в одной дозе за неделю (или разбивать на несколько доз, вводимых на протяжении недели). В частности, также могут рассматриваться более высокие концентрации, такие как 100 мг, 125 мг или 150 мг указанной слитой молекулы TACI-Ig, введенные субъекту в неделю в одной дозе за неделю (или разбитые на несколько доз, вводимых на протяжении недели).

Введение белка TACI-иммуноглобулин субъекту может быть внутривенным, внутриартериальным, внутрибрюшинным, внутримышечным, подкожным, внутривезикулярным, подоболочечным, посредством перфузии через местный катетер или посредством прямой инъекции в поражение. При введении терапевтических белков посредством инъекции, данное введение может осуществляться непрерывной инфузией или одним или многими болюсами.

Дополнительные пути введения включают пероральный, мукозально-мембранный, легочный и чрескожный. Пероральная доставка подходит для полиэфирных микросфер, микросфер зеина, протеиноидных микросфер, полицианоакрилатных микросфер и систем на основе липидов (см., например, DiBase and Morrel, "Oral Delivery of Microencapsulated Proteins," in Protein Delivery: Physical Systems, Sanders and Hendren (eds.), страницы 255-288 (Plenum Press 1997)). Возможность доставки в нос иллюстрируется примером такого способа введения инсулина (см., например, Hinchcliffe and Illum, Adv. Drug Deliv. Rev. 35:199 (1999)). Сухие или жидкие частицы, содержащие TACI-иммуноглобулин, можно получать и ингалировать с помощью сухопорошковых дозаторов, генераторов аэрозоля жидких частиц или небулайзеров (например, Pettit and Gombotz, TIBTECH 16:343 (1998); Patton et al., Adv.

Drug Deliv. Rev. 35:235 (1999)). Данный подход иллюстрируется системой управления течения диабета AERX, которая представляет собой удерживаемый рукой электронный ингалятор, который доставляет инсулин в форме аэрозоля в легкие. Исследования продемонстрировали, что белки вплоть до 48,000 кДа доставлялись через кожу в терапевтических концентрациях с помощью низкочастотного ультразвука, что иллюстрирует возможность чрескожного введения (Mitragotri et al., Science 269:850 (1995)). Чрескожная доставка с использованием электропорации обеспечивает другой способ введения белка TACI-иммуноглобулин (Potts et al., Phann. Biotechnol. 10:213 (1997)).

Фармацевтическая композиция, содержащая белок TACI-иммуноглобулин, может быть приготовлена согласно известным способам получения фармацевтически полезных композиций, при этом терапевтические белки объединяются в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Термин «фармацевтически приемлемый» обозначает то, что указанный носитель является нетоксичным, инертным веществом, которое совместимо с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не является вредным для пациента, которому вводится данная фармацевтическая композиция, таким образом, что он может использоваться в фармацевтическом продукте. Вещества, подходящие в качестве носителей, разбавителей или эксципиентов в фармацевтических композициях, известны специалисту в данной области (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. (2012), Pharmaceutical Press). Стерильный фосфатно-солевой буферный раствор является одним примером фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция может дополнительно включать, например, дополнительные адъюванты, антиоксиданты, буферизующие агенты, объемообразующие агенты, красители, эмульгаторы, наполнители, корригенты, консерванты, стабилизаторы, суспендирующие агенты и/или другие традиционные фармацевтические вспомогательные вещества.

Например, слитая молекула TACI-Ig (например, атацицепт) может быть приготовлена, как описано в патенте США № 8637021 (патент США № 8637021 тем самым включается посредством ссылки во всей его полноте).

Слитую молекулу TACI-Ig (такая как атацицепт) можно вводить в водном растворе, содержащем, помимо слитой молекулы TACI-Ig, (только) от 60 до 100 мг/мл трегалозы и ацетатный буфер, буферизующий данный препарат при pH, варьирующем

от 4,9 до 5,1 (см. относительно подробностей патент США № 8637021 В2; см. также Пример 1 ниже). Слитая молекула ТАСI-Ig может быть включена в указанный водный раствор, например, в концентрации от 25 до 150 мг слитой молекулы ТАСI-Ig на мл указанного водного раствора.

Фармацевтическая композиция, содержащая белок ТАСI-иммуноглобулин, может быть предоставлена в жидкой форме, в аэрозоле или в твердой форме. Жидкие формы иллюстрируются инъекруемыми растворами и пероральными суспензиями. Типичные твердые формы включают капсулы, таблетки и формы с контролируемым высвобождением. Последняя форма иллюстрируется миниосмотическими насосами и имплантатами (Bremer et al., *Phann. Biotechnol.* 10:239 (1997); Ranade, "Implants in Drug Delivery," in *Drug Delivery Systems*, Ranade and Hollinger (eds.), страницы 95-123 (CRC Press 1995); Bremer et al., "Protein Delivery with Infusion Pumps," in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders and Hendren (eds.), страницы 239- 254 (Plenum Press 1997); Yewey et al., "Delivery of Proteins from a Controlled Release Injectable Implant," in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders and Hendren (eds.), страницы 93-117 (Plenum Press 1997)).

Липосомы обеспечивают один способ доставки терапевтических полипептидов субъекту внутривенно, внутривентально, подоболочечно, внутримышечно, подкожно или посредством перорального введения, ингаляции или введения в нос. Липосомы представляют собой микроскопические везикулы, которые состоят из одного или более чем одного липидного бислоя, окружающего водные компартменты (см. Ranade, "Site-Specific Drug Delivery Using Liposomes as Carriers," in *Drug Delivery Systems*, Ranade and Hollinger (eds.), страницы 3-24 (CRC Press 1995)). В липосомы может быть инкапсулирован целый ряд агентов: гидрофобные агенты делятся в бислой, и гидрофильные агенты делятся во внутреннее водное(ные) пространство(ва) (см., например, Machy et al., *Liposomes In Cell Biology And Pharmacology* (John Libbey 1987), и Ostro et al., *American J. Hosp. Phann.* 46:1576 (1989)). Кроме того, можно контролировать терапевтическую доступность инкапсулированного агента посредством варьирования размера липосом, числа бислоев, композиции липидов, а также заряда и поверхностных характеристик липосом.

Специалистами в данной области могут быть разработаны другие лекарственные формы, как показано, например, Ansel and Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th Edition (Lea & Febiger 1990), Gennaro (ed.), Remington's

Phannaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company 1995) и Ranade and Hollinger, Drug Delivery Systems (CRC Press 1996).

В качестве иллюстрации, фармацевтические композиции могут поставляться в виде набора, содержащего контейнер, который содержит белок TACI-иммуноглобулин. Терапевтические полипептиды могут быть предоставлены в виде инъеклируемого раствора для одиночных или многократных доз, или в виде стерильного порошка, который будет растворен перед инъекцией. В качестве альтернативы, такой набор может включать сухопорошковый дозатор, генератор аэрозоля жидких частиц или небулайзер для введения терапевтического полипептида. Такой набор может дополнительно содержать письменную информацию по показаниям и применению данной фармацевтической композиции. Кроме того, такая информация может включать утверждение о том, что композиция белка TACI-иммуноглобулин противопоказана пациентам с известной гиперчувствительностью либо к группировке рецептора TACI, либо к группировке иммуноглобулина.

В некоторых воплощениях любого из раскрытых здесь способов указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанного пациента определяли как имеющего UPCR, больший или равный 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении

с указанным пациентом, находящимся на терапии с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему следующие стадии:

- (1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
- (2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина;

(2) определение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к способу лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающему следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Если настоящее раскрытие относится к стадии «измерения уровня белка в моче» пациента, это означает стадию, на которой определяется либо общий белок в моче указанного пациента, либо UPCR в моче указанного пациента, например, на основе 24-часовой мочи. Предпочтительно данный термин относится к стадии, на которой определяется общий белок в 24-часовой моче указанного пациента. Уровень белка в моче пациента можно измерять стандартными способами клинической практики. Понятно, что данное измерение следует проводить таким образом, что оно обеспечивает

определение того, страдает ли данный пациент от протеинурии. В особенно предпочтительном воплощении данный термин включает следующие измерения: (1) определение того, имеет ли пациент протеинурию, (2) определение того, является ли протеинурия стойкой протеинурией, и (3) определение значения UPCR (отношение белок/креатинин в моче) на основе 24-часового сбора мочи.

Следующие воплощения относятся к каждому из трех предшествующих аспектов настоящего раскрытия.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанного пациента определяли как имеющего UPCR, больший или равный 1 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12

месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи или

(б) данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения показывает то, что указанный пациент имел стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Во избежание сомнений, следующие определения и воплощения описания относятся к каждому из описанных выше аспектов, а также к каждому из других аспектов, описанных ниже.

В некоторых воплощениях указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов). Например, атацицепт содержит фрагмент внеклеточного домена TACI, который связывает BLyS. Следовательно, атацицепт связывает BLyS.

В некоторых воплощениях указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент связывает APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию). Например, атацицепт содержит фрагмент внеклеточного домена TACI, который связывает APRIL. Следовательно, атацицепт связывает APRIL.

В некоторых воплощениях указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию). Например, атацицепт содержит фрагмент внеклеточного домена TACI, который связывает BLyS и APRIL. Следовательно, атацицепт связывает BLyS и APRIL.

В некоторых воплощениях связывание указанной слитой молекулы TACI-Ig через указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент с BLyS ингибирует связывание BLyS с эндогенным рецептором TACI на В-клетках. То, ингибирует ли слитая молекула TACI-Ig связывание BLyS с эндогенным рецептором TACI на В-клетках, может быть определено, например, экспериментами по конкурентному связыванию с культивируемыми В-клетками меченого BLyS и возрастающих количеств указанной слитой молекулы TACI-Ig относительно части указанной слитой молекулы TACI-Ig, соответствующей внеклеточному домену TACI или его фрагменту. Если возрастающие количества указанной слитой молекулы TACI-Ig относительно части указанной слитой молекулы TACI-Ig, соответствующей внеклеточному домену TACI или его фрагменту, конкурентно вытесняют меченый BLyS из его связывания с В-клетками (т.е. с рецептором TACI на В-клетках), это указывает на то, что указанная слитая молекула TACI-Ig ингибирует связывание BLyS с эндогенным рецептором TACI на В-клетках. Например, атацицепт содержит фрагмент внеклеточного домена TACI, который связывает BLyS и ингибирует связывание BLyS с эндогенным рецептором TACI на В-клетках.

В некоторых воплощениях связывание указанной слитой молекулы TACI-Ig через указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент с APRIL ингибирует связывание

APRIL с эндогенным рецептором TACI на В-клетках. То, ингибирует ли слитая молекула TACI-Ig связывание APRIL с эндогенным рецептором TACI на В-клетках, может быть определено, например, экспериментами по конкурентному связыванию, как описано выше для BLYS. Например, атацицепт содержит фрагмент внеклеточного домена TACI, который связывает APRIL и ингибирует связывание APRIL с эндогенным рецептором TACI на В-клетках.

В некоторых воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig состоит из аминокислот.

В некоторых воплощениях указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент содержит по меньшей мере 60, предпочтительно по меньшей мере 70, более предпочтительно по меньшей мере 80 аминокислот.

В некоторых воплощениях указанный константный домен человеческого иммуноглобулина содержит по меньшей мере 200 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 210 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере 220 аминокислот, даже более предпочтительно по меньшей мере 230 аминокислот.

В некоторых воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig состоит из следующего:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию), связанный пептидной связью с

(2) константным доменом человеческого иммуноглобулина.

В некоторых воплощениях указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 1. Даже более предпочтительно указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 1. Даже более предпочтительно, указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 1.

Если в настоящем раскрытии утверждается то, что определенная последовательность А «является по меньшей мере на х% идентичной» другой последовательности Б, это является синонимичным утверждению о том, что последовательность А «имеет х%-ную идентичность» с последовательностью Б. Данное утверждение отражает связь между двумя полипептидными последовательностями А и

Б, определенную сравнением данных последовательностей. В общем, идентичность относится к точной аминокислоте соответствия аминокислот двух полипептидных последовательностей, соответственно, по длине сравниваемых последовательностей. Для последовательностей, где нет точного соответствия, может быть определена процентная доля, в которой две последовательности являются идентичными. В общем, две последовательности, подлежащие сравнению, выравниваются с получением максимальной корреляции между данными последовательностями. Это может включать вставку «пробелов» в любой одной из двух или обеих последовательностях для увеличения степени выравнивания. % идентичности может быть определен по всей длине каждой из последовательностей, которые сравнивают (так называемой глобальное выравнивание), который особенно подходит для последовательностей той же самой или очень близкой длины, или по более коротким, определенным отрезкам (так называемое локальное выравнивание), которое более подходит для последовательностей неравной длины.

Способы сравнения идентичности двух или более чем двух последовательностей хорошо известны в данной области. Таким образом, например, доступны программы в пакете анализа последовательностей Wisconsin, версия 9.1 (Devereux J et al., 1984), например, можно использовать программы BESTFIT и GAP для определения % идентичности между двумя полинуклеотидами и % идентичности между двумя полипептидными последовательностями. В BESTFIT используется алгоритм «локальной гомологии» Smith и Waterman (1981), и он находит наилучшую одну область сходства между двумя последовательностями. В данной области также известны другие программы для определения идентичности последовательностей, например, программы семейства BLAST (Altschul S F et al, 1990, Altschul S F et al, 1997, доступна через домашнюю страницу NCBI (Национальный центр биотехнологической информации) на www.ncbi.nlm.nih.gov) и FASTA (Pearson WR, 1990). Предпочтительно % идентичности согласно настоящему раскрытию определяется согласно программам семейства BLAST (Altschul S F et al, 1990, Altschul S F et al, 1997, доступна через домашнюю страницу NCBI на www.ncbi.nlm.nih.gov).

В некоторых воплощениях указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 80%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 2. Даже более

предпочтительно указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 2. Даже более предпочтительно указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 2.

В некоторых воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 80%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3. Даже более предпочтительно указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 3. Даже более предпочтительно указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 3.

В некоторых воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 80%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 4. Даже более предпочтительно указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 4. Даже более предпочтительно указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 4.

В некоторых воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 80%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% идентичной по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 5-9. Даже более предпочтительно указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну из SEQ ID NO: 5-9. Даже более предпочтительно указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, состоящую из одной из SEQ ID NO: 5-9.

В некоторых воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig представляет собой атацицепт или телитацицепт.

В некоторых воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig представляет собой телитацицепт.

В особенно предпочтительных воплощениях указанная слитая молекула TACI-Ig представляет собой атаццепт.

В некоторых воплощениях указанный пациент представляет собой млекопитающее.

В некоторых воплощениях указанный пациент представляет собой человека. Предпочтительно указанный человек имеет возраст по меньшей мере 18 лет.

В некоторых воплощениях указанный пациент принадлежит к белой или азиатской расе.

В некоторых воплощениях указанный пациент принадлежит к белой расе.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет протеинурию.

В некоторых воплощениях у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения того, имеет ли указанный пациент протеинурию.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения того, имеет ли указанный пациент протеинурию, и указанного пациента подвергают указанному лечению посредством введения указанной слитой молекулы TACI-Ig, только если указанный пациент имеет протеинурию.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой протеинурию по меньшей мере 0,8 г/сутки, предпочтительно по меньшей мере 1,0 г/сутки, более предпочтительно по меньшей мере 1,3 г/сутки, даже более предпочтительно по меньшей мере 1,5 г/сутки, даже более предпочтительно по меньшей мере 2,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Фраза «протеинурия по меньшей мере x г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи)» в том виде, в котором она здесь используется, означает, что по меньшей мере в одном измерении общего белка на основе 24-часового сбора мочи измерили значение по меньшей мере x г.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию по меньшей мере 0,8 г/сутки, предпочтительно по меньшей мере 1,0 г/сутки, более предпочтительно по меньшей мере 1,3 г/сутки, даже более

предпочтительно по меньшей мере 1,5 г/сутки, даже более предпочтительно по меньшей мере 2,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Фраза «стойкая протеинурия по меньшей мере x г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи)» в том виде, в котором она здесь используется, означает, что по меньшей мере в двух последовательных измерениях общего белка на основе 24-часового сбора мочи измерили значение по меньшей мере x г. Как известно специалисту, два последовательных анализа должны происходить с интервалом времени, например, неделя или несколько месяцев друг от друга (например, с интервалом времени от по меньшей мере 1 недели вплоть до 6 месяцев).

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой протеинурию вплоть до 6,0 г/сутки, предпочтительно вплоть до 5,0 г/сутки, более предпочтительно вплоть до 4,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой протеинурию от 1,0 до 6,0 г/сутки, предпочтительно от 1,3 до 6,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию вплоть до 6,0 г/сутки, предпочтительно вплоть до 5,0 г/сутки, более предпочтительно вплоть до 4,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию от 1,0 до 6,0 г/сутки, предпочтительно от 1,3 до 6,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

В некоторых воплощениях указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, по меньшей мере 0,75 мг/мг, предпочтительно по меньшей мере 1,0 мг/мг, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 мг/мг, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия отличается 24-часовым отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, вплоть до 6,0 мг/мг, предпочтительно вплоть до 5,0 мг/мг, более предпочтительно вплоть до 4,0 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, от 1,0 до 6,0 мг/мг, предпочтительно от 1,5 до 5,0 мг/мг, более предпочтительно от 1,5 до 4,0 мг/мг.

В некоторых воплощениях:

(а) указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи; или

(б) указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig у указанного пациента определили наличие UPCR, большего или равного 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг (предпочтительно UPCR, больше или равным 1 мг/мг) на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях:

(а) указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг, на основе 24-часового сбора мочи; или

(б) указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг, на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig у указанного пациента, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, определили наличие UPCR, большего или равного 1 мг/мг, на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг, на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг, на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная IgA-нефропатия представляет собой IgA-нефропатию, подтвержденную биопсией почки.

В некоторых воплощениях указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) перед указанным введением или указанным применением указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) в течение по меньшей мере 8 недель (предпочтительно в течение по меньшей мере 12 недель) до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанного пациента не лечили иммунодепрессантом сопутствующе с указанным лечением указанным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) при стабильной дозе в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатор рецептора ангиотензина (ARB) вводят указанному пациенту в качестве фоновой терапии одновременно с указанным введением или указанным применением указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет eGFR (расчетная скорость клубочковой фильтрации), большую или равную 35 мл/мин/1,73 м².

В некоторых воплощениях сывороточный уровень IgG указанного пациента больше или равен 6 г/л.

В некоторых воплощениях указанную IgA-нефропатию указанного пациента не лечили циклофосфамидом.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет повышенный уровень сывороточного Gd-IgA1 по сравнению со здоровыми индивидами.

Как будет известно специалисту, если в настоящей заявке утверждается то, что определенное значение, уровень или измерение, например, у пациента выше/ниже/повышенный/... «по сравнению со здоровыми индивидами» или «по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN», это предпочтительно подтверждается сравнением значения, уровня или измерения со средним значением соответствующих значений, уровней или измерений, полученных от большего числа здоровых индивидов (например, 20, предпочтительно более 100 здоровых индивидов).

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет уровень сывороточного Gd-IgA1, который повышен по меньшей мере на 25%, предпочтительно на 50%, более предпочтительно на 75% по сравнению со здоровыми индивидами.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет повышенный уровень BLyS в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях у указанного пациента диагностировали наличие повышенного уровня BLyS в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения уровня цитокина BLyS в сыворотке указанного пациента.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения уровня цитокина BLyS в сыворотке указанного пациента, и указанного пациента подвергают введению указанной слитой молекулы TACI-Ig, только если указанный пациент имеет повышенный уровень BLyS в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанный повышенный уровень BLyS в сыворотке увеличивается по меньшей мере на 10%, предпочтительно по меньшей мере на 25%, более предпочтительно по меньшей мере на 50% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет повышенный уровень APRIL в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях у указанного пациента диагностировали повышенный уровень APRIL в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения уровня цитокина APRIL в сыворотке указанного пациента.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения уровня цитокина APRIL в сыворотке указанного пациента, и указанного пациента подвергают введению указанной слитой молекулы TACI-Ig, только если указанный пациент имеет повышенный уровень APRIL в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанный повышенный уровень APRIL в сыворотке увеличивается по меньшей мере на 10%, предпочтительно по меньшей мере на 25%,

более предпочтительно по меньшей мере на 50% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет повышенные уровни BLYS и APRIL по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях у указанного пациента диагностировали повышенные уровни BLYS и APRIL по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения уровней цитокинов BLYS и APRIL в сыворотке указанного пациента.

В некоторых воплощениях указанный способ включает стадию определения уровней цитокинов BLYS и APRIL в сыворотке указанного пациента, и указанного пациента подвергают введению указанной слитой молекулы TACI-Ig, если указанный пациент имеет повышенные уровни BLYS и APRIL по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях каждый из указанных повышенных уровней BLYS и APRIL повышен по меньшей мере на 10%, предпочтительно по меньшей мере на 25%, более предпочтительно по меньшей мере на 50% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 0,2 до 10 мг, предпочтительно от 0,5 до 5 мг, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг, даже более предпочтительно от 0,8 до 1,5 мг слитой молекулы TACI-Ig на кг массы тела указанного пациента в неделю.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от примерно 25 до примерно 150 мг в неделю, предпочтительно от примерно 50 до примерно 150 мг в неделю, более предпочтительно от примерно 75 до примерно 150 мг в неделю, даже более предпочтительно от примерно 75 до примерно 125 мг в неделю, даже более предпочтительно примерно 75 мг в неделю.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 25 до 150 мг в неделю, предпочтительно от 50 до 150 мг в неделю, более предпочтительно от 75 до 150 мг в неделю, даже более предпочтительно 75 мг в неделю.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 75 до 125 мг в неделю.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 70 до 155 мг в неделю, предпочтительно от 70 до 80 мг в неделю.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в одной-трех еженедельных дозах, предпочтительно в одной или двух еженедельных дозах, более предпочтительно в одной еженедельной дозе.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в одной дозе каждую вторую неделю.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 4 недель, предпочтительно по меньшей мере 8 недель, более предпочтительно по меньшей мере 12 недель, более предпочтительно по меньшей мере 24 недель, более предпочтительно по меньшей мере 48 недель, более предпочтительно по меньшей мере 52 недель.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 4 недель, предпочтительно вплоть до 8 недель, более предпочтительно вплоть до 12 недель, даже более предпочтительно вплоть до 24 недель, даже более предпочтительно вплоть до 48 недель, даже более предпочтительно вплоть до 52 недель, даже более предпочтительно вплоть до 72 недель, даже более предпочтительно вплоть до 156 недель.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение 2-48 недель.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение 2-52 недель.

В некоторых воплощениях указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят посредством подкожного введения.

В некоторых воплощениях данную слитую молекулу TACI-Ig вводят в водном растворе, содержащем (помимо данной слитой молекулы TACI-Ig) от 60 до 100 мг/мл трегалозы и ацетатный буфер, буферизующий данный препарат при pH, варьирующем от 4,9 до 5,1. В предпочтительных воплощениях данную слитую молекулу TACI-Ig вводят в водном растворе, содержащем (помимо данной слитой молекулы TACI-Ig) лишь от 60 до 100 мг/мл трегалозы и ацетатный буфер, буферизующий данный препарат при pH, варьирующем от 4,9 до 5,1. Предпочтительно указанная слитая молекула TACI-Ig включается в указанный водный раствор в концентрации от 25 до 150 мг слитой молекулы TACI-Ig на мл указанного водного раствора. Более предпочтительно, указанная слитая молекула TACI-Ig включается в указанный водный раствор в концентрации от 25 до 75 мг слитой молекулы TACI-Ig на мл указанного водного

раствора. Даже более предпочтительно, указанная слитая молекула TACI-Ig включается в указанный водный раствор в концентрации 75 мг слитой молекулы TACI-Ig на мл указанного водного раствора.

В некоторых воплощениях указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig осуществляется подкожным введением, где вводят 25 мг указанной слитой молекулы TACI-Ig в неделю в одной дозе за неделю.

В некоторых воплощениях указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig осуществляется подкожным введением, где вводят 75 мг указанной слитой молекулы TACI-Ig в неделю в одной дозе за неделю.

В некоторых воплощениях сопутствующе указанному введению или указанному применению указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту вводят дополнительное лекарственное средство/дополнительные лекарственные средства.

В некоторых воплощениях указанное дополнительное лекарственное средство/указанные дополнительные лекарственные средства выбраны из группы, состоящей из следующих: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор рецептора ангиотензина (ARB), аспирин, антигипертензивное лекарственное средство (предпочтительно выбранное из группы, состоящей из следующих: диуретик, антагонист альдостерона, блокатор кальциевых каналов и β -блокатор), статин, омега-3 рыбий жир и дипиридамол.

В некоторых воплощениях указанное(ные) дополнительное(ные) лекарственное(ные) средство(ва) представляет(ют) собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина (ARB) и/или комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанные дополнительные лекарственные средства представляют собой комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению общего белка в моче указанного пациента (на основе 24-часового сбора мочи) предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 15%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей

мере на 25% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению отношения белок мочи/креатинин (UPCR) на основе 24-часового сбора мочи предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 15%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 25%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) снижается не более, чем на 10%, предпочтительно не более, чем на 5%.

«Расчетная скорость клубочковой фильтрации», сокращенная как «eGFR», в том виде, в котором здесь используется данный термин, определяется на основе формулы СКД-EPI (Сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почек), как известно специалисту (см. также Levey AS et al., 2009).

В некоторых предпочтительных воплощениях во время указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) не снижается.

В некоторых воплощениях во время указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) увеличивается, предпочтительно по меньшей мере на 5%, более предпочтительно по меньшей мере на 10%.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 25%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 30%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 40%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 50% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 25%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 30%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 40%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 50%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 60%.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 30%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 40%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 50% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению сывороточной концентрации IgG предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 30%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 40%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 50%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 60%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 70% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA, IgG и IgM по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig предпочтительно по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, даже более предпочтительно по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению сывороточного уровня антител против Gd-IgA1 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению клубочкового отложения IgA по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению почечной гистопатологии по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях не наблюдается снижения сывороточного уровня комплемента C3 во время указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к увеличению сывороточного уровня комплемента C3 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях не наблюдается снижения сывороточного уровня комплемента C4 во время указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к увеличению сывороточного уровня комплемента C4 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении у пациента протеинурии, связанной с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Во избежание сомнений следующие воплощения относятся к каждому из вышеописанных аспектов, относящихся к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения.

В некоторых воплощениях указанное применение включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет протеинурию.

В некоторых воплощениях у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы ТАСІ-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг (предпочтительно с UPCR, больше или равным 1 мг/мг) на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении

с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг (предпочтительно с UPCR, больше или равным 1 мг/мг) на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанное применение включает следующие стадии:

- (1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
- (2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

В некоторых воплощениях указанное применение включает следующие стадии:

- (1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

В некоторых воплощениях указанное применение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BlyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, больший или равный 1 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше

или равным 0,75 мг/мг, предпочтительно с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, больший или равный 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг (предпочтительно с UPCR, больше или равным 1 мг/мг) на основе 24-часового сбора мочи при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, больший или равный 1 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имел стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Для любого из вышеописанных аспектов, относящихся к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения, и воплощений, относящихся к ней, указанная слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), указанное лечение, указанная IgA-нефропатия, указанный пациент, указанное введение, указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент, указанное связывание BLyS и/или APRIL, указанный константный домен человеческого иммуноглобулина, указанное снижение сывороточного уровня Gd-IgA1, указанный Gd-IgA1, указанное уменьшение протеинурии, указанная протеинурия, указанное определение уровня протеинурии у указанного пациента, указанный диагноз протеинурии, указанная стойкая протеинурия, указанная стадия введения указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB), указанная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB), указанная стадия измерения уровня белка в моче указанного пациента и указанная стадия продолжения введения являются такими, как определено в любом из воплощений, раскрытых выше, или любой их комбинации.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства

для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства

для уменьшения у пациента протеинурии, связанной с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для уменьшения протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства

для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для уменьшения протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Во избежание сомнений, следующие воплощения относятся к каждому из вышеописанных аспектов, относящихся к применению слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства.

В некоторых воплощениях указанное применение включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

В некоторых воплощениях указанный пациент имеет протеинурию.

В некоторых воплощениях у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

В некоторых воплощениях указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, больший или равный 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент

имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанное применение включает следующие стадии:

(1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
 (2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

В некоторых воплощениях указанное применение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

В некоторых воплощениях указанное применение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, больший или равный 1 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг (предпочтительно с UPCR, больше или равным 1 мг/мг) на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше

или равным 0,75 мг/мг (предпочтительно с UPCR, больше или равным 1 мг/мг) на основе 24-часового сбора мочи при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

В некоторых воплощениях указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если (а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи или

(б) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, больший или равный 1 мг/мг.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если (а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора

мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг, на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

В некоторых воплощениях указанную стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Для любого из вышеописанных аспектов, относящихся к слитой молекуле трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения и воплощений, относящихся к ней, указанная слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), указанное лечение, указанная IgA-нефропатия, указанный пациент, указанное введение, указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент, указанное связывание BLYS и/или APRIL, указанный константный домен человеческого иммуноглобулина, указанное уменьшение сывороточного уровня Gd-IgA1, указанный Gd-IgA1, указанное уменьшение протеинурии, указанная протеинурия, указанное определение уровня протеинурии у

указанного пациента, указанный диагноз протеинурии, указанная стойкая протеинурия, указанная стадия введения указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB), указанная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB), указанная стадия измерения уровня белка в моче указанного пациента и указанная стадия продолжения введения являются такими, как определено в любом из воплощений, раскрытых выше, или любой их комбинации.

ТИПИЧНЫЕ ВОПЛОЩЕНИЯ

Некоторые воплощения данного раскрытия относятся к Воплощению 1 следующим образом:

Воплощение 1. Способ лечения пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 2. Способ снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 3. Способ уменьшения протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 4. Способ снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 5. Способ лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
 - (2) константный домен человеческого иммуноглобулина,
- и где указанный способ включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

Воплощение 6. Способ по любому из воплощений 1-5, где указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 7. Способ по воплощению 6, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCr, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 8. Способ по любому из воплощений 6-7, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 9. Способ по любому из воплощений 6-8, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 10. Способ по воплощению 6, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB), или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 11. Способ по любому из воплощений 6 или 10, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 12. Способ по любому из воплощений 6 или 10-11, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 13. Способ по любому из воплощений 6-12, где указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 14. Способ лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающий следующие стадии:

(1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 15. Способ лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающий следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина;

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 16. Способ лечения IgA-нефропатии (IgAN) у пациента, включающий следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB, и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 17. Способ по любому из воплощений 14-16, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 18. Способ по любому из воплощений 14-17, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 19. Способ по любому из воплощений 14-18, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 20. Способ по любому из воплощений 14-19, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 21. Способ по любому из воплощений 14-17, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB), или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 22. Способ по любому из воплощений 14-17 или 21, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 23. Способ по любому из воплощений 14-17 или 21-22, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 24. Способ по любому из воплощений 14-23, в котором указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 25. Способ по любому из воплощений 15-24, в котором указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

Воплощение 26. Способ по любому из воплощений 15-25, в котором стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 27. Способ по любому из воплощений 15-26, в котором стадию (3) следует проводить, только если

(а) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 28. Способ по любому из воплощений 15-27, в котором стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 29. Способ по любому из воплощений 15-28, в котором стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 30. Способ по любому из воплощений 15-26, в котором стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 31. Способ по любому из воплощений 15-26 или 30, в котором стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 32. Способ по любому из воплощений 15-26 или 31-32, в котором стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 33. Способ по любому из воплощений 15-32, в котором стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 34. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 35. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 36. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 37. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 38. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 39. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении протеинурии, связанной с IgA-нефропатией у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 40. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 41. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 42. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 43. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 44. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 45. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в уменьшении протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 46. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig) для применения в снижении сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 47. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-46, где указанное применение включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

Воплощение 48. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-47, где указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 49. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-48, где у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

Воплощение 50. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-49, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

Воплощение 51. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-50, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 52. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-51, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 53. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-52, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 54. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-49, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB), или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 55. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-49 или 54, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 56. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-49 или 54-55, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 57. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-56, где указанное применение включает следующие стадии:

- (1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
- (2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BlyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 58. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-56, где указанное применение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина;

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 59. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-56, где указанное применение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB, и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 60. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-59, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 61. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-60, где указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 62. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-61, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 63. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-62, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 64. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-60, где указанная стадия измерения дополнительно включает

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 65. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-60 или 64, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии

ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 66. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-60 или 64-65, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 67. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 57-66, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имел стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 68. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-67, где указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

Воплощение 69. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-68, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 70. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-69, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 71. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-70, где стадию (3) следует проводить, только если стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 72. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-71, где стадию (3) следует проводить, только если стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 73. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-69, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 74. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-69 или 73, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 75. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-69 или 73-74, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 76. Слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 58-75, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 77. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 78. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 79. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 80. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 81. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig)

для изготовления лекарственного средства для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 82. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для уменьшения у пациента протеинурии, связанной с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 83. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 84. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 85. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig)

для изготовления лекарственного средства для уменьшения протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 86. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 87. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 88. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для уменьшения протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 89. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 90. Применение по любому из воплощений 77-89, где указанное применение включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

Воплощение 91. Применение по любому из воплощений 77-90, где указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 92. Применение по любому из воплощений 77-91, где у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

Воплощение 93. Применение по любому из воплощений 77-92, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

Воплощение 94. Применение по любому из воплощений 77-93, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 95. Применение по любому из воплощений 77-94, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 96. Применение по любому из воплощений 77-95, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 97. Применение по любому из воплощений 77-93, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при

определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 98. Применение по любому из воплощений 77-93 или 97, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 99. Применение по любому из воплощений 77-93 или 97-98, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 100. Применение по любому из воплощений 77-99, где указанное применение включает следующие стадии:

- (1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
- (2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 101. Применение по любому из воплощений 77-99, где указанное применение включает следующие стадии:

- (1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина;

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 102. Применение по любому из воплощений 77-99, где указанное применение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB, и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 103. Применение по любому из воплощений 100-102, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 104. Применение по любому из воплощений 100-103, где указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 105. Применение по любому из воплощений 100-104, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 106. Применение по любому из воплощений 100-105, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 107. Применение по любому из воплощений 100-103, где указанная стадия измерения дополнительно включает

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 108. Применение по любому из воплощений 100-103 или 107, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 109. Применение по любому из воплощений 100-103 или 107-108, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 110. Применение по любому из воплощений 100-109, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имел стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 111. Применение по любому из воплощений 101-110, где указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

Воплощение 112. Применение по любому из воплощений 101-111, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 113. Применение по любому из воплощений 101-112, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 114. Применение по любому из воплощений 101-113, где стадию (3) следует проводить, только если стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 115. Применение по любому из воплощений 101-114, где стадию (3) следует проводить, только если стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 116. Применение по любому из воплощений 101-112, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 117. Применение по любому из воплощений 101-112 или 116, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 118. Применение по любому из воплощений 101-112 или 116-117, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 119. Применение по любому из воплощений 101-118, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 120. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 121. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 122. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 123. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 124. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 125. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig)

для уменьшения у пациента протеинурии, связанной с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 126. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 127. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 128. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для уменьшения протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 129. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 130. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 131. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для уменьшения протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 132. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 133. Применение по любому из воплощений 120-132, где указанное применение включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

Воплощение 134. Применение по любому из воплощений 120-133, где указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 135. Применение по любому из воплощений 120-134, где у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

Воплощение 136. Применение по любому из воплощений 120-135, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

Воплощение 137. Применение по любому из воплощений 120-136, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 138. Применение по любому из воплощений 120-137, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 139. Применение по любому из воплощений 120-138, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 140. Применение по любому из воплощений 120-139, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 141. Применение по любому из воплощений 120-136 или 140, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 142. Применение по любому из воплощений 120-136 или 140-141, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 143. Применение по любому из воплощений 120-142, где указанное применение включает следующие стадии:

- (1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
- (2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 144. Применение по любому из воплощений 120-142, где указанное применение включает следующие стадии:

- (1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина;

- (2) измерение уровня белка в моче указанного пациента и
- (3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 145. Применение по любому из воплощений 120-142, где указанное применение включает следующие стадии:

- (1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

- (2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

- (3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB, и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина

(TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает B_{LyS} (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 146. Применение по любому из воплощений 143-145, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 147. Применение по любому из воплощений 143-146, где указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCr, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 148. Применение по любому из воплощений 143-147, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 149. Применение по любому из воплощений 143-148, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 150. Применение по любому из воплощений 143-146, где указанная стадия измерения дополнительно включает

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении

на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 151. Применение по любому из воплощений 143-146 или 150, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 152. Применение по любому из воплощений 143-146 или 150-151, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 153. Применение по любому из воплощений 143-152, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 154. Применение по любому из воплощений 144-153, где указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

Воплощение 155. Применение по любому из воплощений 144-154, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 156. Применение по любому из воплощений 144-155, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 157. Применение по любому из воплощений 144-156, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 158. Применение по любому из воплощений 144-157, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 159. Применение по любому из воплощений 144-155, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 160. Применение по любому из воплощений 144-155 или 159, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 161. Применение по любому из воплощений 144-155 или 159-160, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 162. Применение по любому из воплощений 144-161, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 163. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 164. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 165. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 166. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 167. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1, связанного с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 168. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством уменьшения у пациента протеинурии, связанной с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 169. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством снижения у пациента сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии, связанных с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 170. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 171. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 172. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgA-нефропатией, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 173. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 174. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством уменьшения протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 175. Фармацевтическая композиция, содержащая слитую молекулу трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для лечения IgA-нефропатии посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии при IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 176. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-175, где указанное лечение включает определение уровня протеинурии у указанного пациента.

Воплощение 177. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-176, где указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 178. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-177, где у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

Воплощение 179. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-178, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

Воплощение 180. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-179, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного лечения определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 181. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-180, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 182. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-181, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 183. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-178, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного лечения определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 184. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-178 или 183, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 185. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-178 или 183-184, где указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при определении с указанным пациентом, находящимся на терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 186. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-185, где указанное лечение включает следующие стадии:

(1) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и
(2) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 187. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-185, где указанное лечение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина;

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента и

(3) продолжение введения указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту, если указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 188. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-185, где указанное применение включает следующие стадии:

(1) введение указанному пациенту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатора рецептора ангиотензина (ARB);

(2) измерение уровня белка в моче указанного пациента; и

(3) продолжение введения указанному пациенту указанного ACEi и/или указанного ARB, и, кроме того, введение указанному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина

(TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 189. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-188, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 190. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-189, где указанная стадия измерения дополнительно включает следующее:

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCr, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 191. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-190, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 192. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-191, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 193. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-189, где указанная стадия измерения дополнительно включает

(а) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCr, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении

на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 194. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-189 или 193, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 195. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-189 или 193-194, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 196. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 186-195, где указанная стадия измерения дополнительно включает определение того, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 197. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-196, где указанная стадия измерения (2) дополнительно включает принятие решения, на основе измерения на стадии (2), следует ли проводить стадию (3).

Воплощение 198. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-197, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение 199. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-198, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг.

Воплощение 200. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-199, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 201. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-200, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 202. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-198, где стадию (3) следует проводить, только если

(а) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) или

(б) данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 203. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-198 или 202, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии

ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 204. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-198 или 202-203, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имеет стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 205. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 187-204, где стадию (3) следует проводить, только если данная стадия измерения демонстрирует то, что указанный пациент имел указанную стойкую протеинурию в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 206. Способ по любому из воплощений 1-33 или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76, или применение по любому из воплощений 77-162, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-205, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов).

Воплощение 207. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-206, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент связывает APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию).

Воплощение 208. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-207, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-207, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-207, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-207, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию).

Воплощение 209. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-208, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-208, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-208, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-208, где связывание BLYS указанной слитой

молекулой TACI-Ig посредством указанного внеклеточного домена TACI или его фрагмента ингибирует связывание BlyS с эндогенным рецептором TACI на В-клетках.

Воплощение 210. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-209, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-209, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-209, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-209, где связывание APRIL указанной слитой молекулой TACI-Ig посредством указанного внеклеточного домена TACI или его фрагмента ингибирует связывание APRIL с эндогенным рецептором TACI на В-клетках.

Воплощение 211. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-210, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-210, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-210, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-210, где указанная слитая молекула TACI-Ig состоит из аминокислот.

Воплощение 212. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-211, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-211, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-211, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-211, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент содержит по меньшей мере 60 аминокислот.

Воплощение 213. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-212, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-212, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-212, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-212, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент содержит по меньшей мере 70 аминокислот.

Воплощение 214. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-213, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-213, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-213, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-213, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент содержит по меньшей мере 80 аминокислот.

Воплощение 215. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-214, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-214, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-214, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-214, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина содержит по меньшей мере 200 аминокислот.

Воплощение 216. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-215, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-215, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-215, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-215, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина содержит по меньшей мере 210 аминокислот.

Воплощение 217. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-216, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-216, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-216, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-216, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина содержит по меньшей мере 220 аминокислот.

Воплощение 218. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-217, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-217, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-217, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-217, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина содержит по меньшей мере 230 аминокислот.

Воплощение 219. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-218, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-218, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-218, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-218, где указанная слитая молекула TACI-Ig состоит из

(1) внеклеточного домена TACI или его фрагмента, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию), связанного пептидной связью с

(2) константным доменом человеческого иммуноглобулина.

Воплощение 220. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-219, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-219, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-219, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-219, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 1.

Воплощение 221. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-220, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-220, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-220, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-220, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 1.

Воплощение 222. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-221, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-221, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-221, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-221, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 1.

Воплощение 223. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-222, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-222, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-222, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-222, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 1.

Воплощение 224. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-223, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-223, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-223, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-223, где указанный внеклеточный домен TACI или его фрагмент имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 1.

Воплощение 225. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-224, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-224, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-224, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-224, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 2.

Воплощение 226. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-225, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-225, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-225, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-225, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 2.

Воплощение 227. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-226, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-226, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-226, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-226, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 2.

Воплощение 228. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-227, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-227, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-227, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-227, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 2.

Воплощение 229. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-228, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-228, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-228, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-228, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 2.

Воплощение 230. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 3.

Воплощение 231. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-230, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-230, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-230, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-230, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 3.

Воплощение 232. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-231, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-231, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-231, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-231, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3.

Воплощение 233. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-232, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-232, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-232, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-232, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 3.

Воплощение 234. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-233, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-233, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-233, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-233, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 3.

Воплощение 235. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 4.

Воплощение 236. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 235, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 235, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 235, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 235, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 4.

Воплощение 237. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 235-236, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 235-236, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 235-236, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 235-236, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет

аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 4.

Воплощение 238. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 235-237, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 235-237, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 235-237, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 235-237, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, содержащую SEQ ID NO: 4.

Воплощение 239. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 235-238, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 235-238, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 235-238, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 235-238, где указанный константный домен человеческого иммуноглобулина имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 4.

Воплощение 240. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 5-9.

Воплощение 241. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 240, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 240, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 240, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 240, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 5-9.

Воплощение 242. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 240-241, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 240-241, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 240-241, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 240-241, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична по меньшей мере одной из SEQ ID NO: 5-9.

Воплощение 243. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 240-242, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 240-242, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 240-242, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 240-242, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну из SEQ ID NO: 5-9.

Воплощение 244. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-229, или 240-243, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-229, или 240-243, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-229, или 240-243, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-229, или 240-242, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 5-9.

Воплощение 245. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-219, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-219, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-219, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-219, где указанная слитая молекула TACI-Ig представляет собой атаццепт или телитацицепт.

Воплощение 246. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-219, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-219, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-219, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-219, где указанная слитая молекула TACI-Ig представляет собой телитацицепт.

Воплощение 247. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-219, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-219, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-219, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-219, где указанная слитая молекула TACI-Ig представляет собой атаццепт.

Воплощение 248. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-247, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-247, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-247, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-247, где указанный пациент представляет собой млекопитающее.

Воплощение 249. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-248, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-248, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-248, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-248, где указанный пациент представляет собой человека.

Воплощение 250. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-249, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-249, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-249, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-249, где указанный человек находится в возрасте 18 лет.

Воплощение 251. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-250, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-250, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-250, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-250, где указанный пациент принадлежит к белой или азиатской расе.

Воплощение 252. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-251, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-251, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-251, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-251, где указанный пациент принадлежит к белой расе.

Воплощение 253. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-252, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-252, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-252, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-252, где указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 254. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-253, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-253, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-253, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-253, где у указанного пациента диагностировали наличие протеинурии.

Воплощение 255. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-254, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-254, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-254, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-254, где указанный способ включает стадию определения того, имеет ли указанный пациент протеинурию.

Воплощение 256. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-255, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-255, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-255, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-255, где указанный способ включает стадию определения того, имеет ли указанный пациент протеинурию, и указанного пациента подвергают указанному лечению посредством введения указанной слитой молекулы TACI-Ig, только если указанный пациент имеет протеинурию.

Воплощение 257. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-256, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-256, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-256, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-256, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию.

Воплощение 258. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-257, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-257, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-257, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-257, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию по меньшей мере 0,8 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 259. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-258, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-258, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-258, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-258, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию по меньшей мере 1,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 260. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-259, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-259, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-259, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-259, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию по меньшей мере 1,3 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 261. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-260, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-260, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-260, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-260, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию по меньшей мере 1,5 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 262. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-261, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-261, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-261, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-261, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию по меньшей мере 2,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 263. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-262, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-262, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-262, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-262, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию вплоть до 6,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 264. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-263, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-263, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-263, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-263, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию вплоть до 5,0 г/сутки.

Воплощение 265. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-264, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-264, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-264, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-264, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию вплоть до 4,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 266. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-265, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-265, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-265, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-265, где указанная протеинурия представляет

собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию от 1,0 до 6,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 267. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-266, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-266, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-266, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-266, где указанная протеинурия представляет собой протеинурию, предпочтительно стойкую протеинурию от 1,3 до 6,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение 268. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-267, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-267, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-267, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-267, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, по меньшей мере 0,75 мг/мг.

Воплощение 269. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-268, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-268, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-268, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-268, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, по меньшей мере 1,0 мг/мг.

Воплощение 270. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-269, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-269, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-269, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-269, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, по меньшей мере 1,5 мг/мг.

Воплощение 271. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-270, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-270, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-270, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-270, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, по меньшей мере 2,0 мг/мг.

Воплощение 272. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-271, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-271, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-271, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-271, где указанная протеинурия отличается 24-часовым отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, вплоть до 6,0 мг/мг.

Воплощение 273. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-272, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-272, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-272, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-272, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, вплоть до 5,0 мг/мг.

Воплощение 274. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-273, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-273, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-273, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-273, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, вплоть до 4,0 мг/мг.

Воплощение 275. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-267, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-267, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-267, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-267, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, от 1,0 до 6,0 мг/мг.

Воплощение 276. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-267, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-267, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-267, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-267, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, от 1,5 до 5,0 мг/мг.

Воплощение 277. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-267, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-267, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-267, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-267, где указанная протеинурия отличается отношением белок/креатинин в моче (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, от 1,5 до 4,0 мг/мг.

Воплощение 278. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-277, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-277, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-277, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-277, где

(а) указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи; или

(б) указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 279. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-278, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-278, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-278, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-278, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 280. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-279, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-279, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-279, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-279, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 281. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-277, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-277, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-277, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-277, где

(а) указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи; или

(б) указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определили, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, при нахождении на терапии ACEi и/или ARB.

Воплощение 282. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-277, или 281, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-277, или 281, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-277, или 281, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-277, или 281, где указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 283. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-277, или 281-282, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-277, или 281-282, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-277, или 281-282, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-277, или 281-282, где указанный пациент находится на терапии ACEi и/или ARB, и указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение 284. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-283, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-283, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-283, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-283, где указанная IgA-нефропатия представляет собой IgA-нефропатию, подтвержденную биопсией почки.

Воплощение 285. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-284, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-284, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-284, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-284, где указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 286. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-285, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-285, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-285, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-285, где указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 287. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-286, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-286, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-286, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-286, где указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) в течение по меньшей мере 12 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 288. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-287, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-287, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-287, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-287, где указанного пациента не лечили иммунодепрессантом сопутствующе с указанным лечением указанными ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 289. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-288, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-288, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-288, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-288, где указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) при стабильной дозе в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 290. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-289, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-289, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-289, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-289, где указанному пациенту в качестве фоновой терапии вводят ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или

блокатор рецептора ангиотензина (ARB) одновременно с указанным введением или указанным применением указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 291. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-290, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-290, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-290, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-290, где указанный пациент имеет расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR), большую или равную 35 мл/мин/1,73 м².

Воплощение 292. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-291, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-291, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-291, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-291, где сывороточный уровень IgG указанного пациента больше или равен 6 г/л.

Воплощение 293. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-292, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-292, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-292, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-292, где указанную IgA-нефропатию указанного пациента не лечили циклофосфамидом.

Воплощение 294. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-293, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-293, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-293, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-293, где указанный пациент имеет повышенный уровень сывороточного Gd-IgA1 по сравнению со здоровыми индивидами.

Воплощение 295. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-294, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-294, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-294, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-294, где указанный пациент имеет уровень сывороточного Gd-IgA1, который повышен по меньшей мере на 25%, предпочтительно по меньшей мере на 50% по сравнению со здоровыми индивидами.

Воплощение 296. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-295, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-295, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-295, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-295, где указанный пациент имеет уровень

сывороточного Gd-IgA1, который повышен по меньшей мере на 75% по сравнению со здоровыми индивидами.

Воплощение 297. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-296, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-296, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-296, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-296, где указанный пациент имеет повышенный уровень BLyS в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 298. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-297, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-297, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-297, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-297, где у указанного пациента диагностировали наличие повышенного уровня BLyS в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 299. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-298, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-298, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-298, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-298, где указанный способ включает стадию определения уровня цитокина BLyS в сыворотке указанного пациента.

Воплощение 300. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-299, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-299, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-299, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-299, где указанный способ включает стадию определения уровня цитокина BLyS в сыворотке указанного пациента, и где указанного пациента подвергают введению указанной слитой молекулы TACI-Ig, только если указанный пациент имеет повышенный уровень BLyS в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 301. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-300, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-300, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-300, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-300, где указанный повышенный уровень BLyS в сыворотке увеличивается по меньшей мере на 10% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 302. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-301, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-301, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-301, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-301, где указанный повышенный уровень BLyS в сыворотке увеличивается по меньшей мере на 25% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 303. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-302, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-302, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-302, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-302, где указанный повышенный уровень BLyS в сыворотке увеличивается по меньшей мере на 50% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 304. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-303, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-303, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-303, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-303, где указанный пациент имеет повышенный уровень APRIL в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 305. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-304, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-304, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-304, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-304, где у указанного пациента диагностировали наличие повышенного уровня APRIL в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 306. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-305, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-305, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-305, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-305, где указанный способ включает стадию определения уровня цитокина APRIL в сыворотке указанного пациента.

Воплощение 307. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-306, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-306, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-306, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-306, где указанный способ включает стадию

определения уровня цитокина APRIL в сыворотке указанного пациента, и где указанного пациента подвергают введению указанной слитой молекулы TACI-Ig, только если указанный пациент имеет повышенный уровень APRIL в сыворотке по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 308. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-307, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-307, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-307, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-307, где указанный повышенный уровень APRIL в сыворотке увеличивается по меньшей мере на 10% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 309. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-308, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-308, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-308, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-308, где указанный повышенный уровень APRIL в сыворотке увеличивается по меньшей мере на 25% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 310. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-309, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-309, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-309, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-309, где указанный повышенный уровень APRIL в сыворотке повышен по меньшей мере на 50% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 311. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-310, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-310, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-310, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-310, где указанный пациент имеет повышенные уровни BlyS и APRIL по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 312. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-311, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-311, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-311, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-311, где у указанного пациента

диагностировали наличие повышенных уровней BLyS и APRIL по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 313. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-312, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-312, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-312, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-312, где указанный способ включает стадию определения уровней цитокинов BLyS и APRIL в сыворотке указанного пациента.

Воплощение 314. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-313, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-313, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-313, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-313, где указанный способ включает стадию определения уровней цитокинов BLyS и APRIL в сыворотке указанного пациента, и где указанного пациента подвергают введению указанной слитой молекулы TACI-Ig, если указанный пациент имеет повышенные уровни BLyS и APRIL по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 315. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-314, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-314, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-314, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-314, где указанный повышенный уровень каждого из BLyS и APRIL повышен по меньшей мере на 10% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 316. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-315, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-315, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-315, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-315, где указанный повышенный уровень каждого из BLyS и APRIL повышен по меньшей мере на 25% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 317. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-316, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-316, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-316, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-316, где указанный повышенный уровень каждого из BLyS и APRIL повышен по меньшей мере на 50% по сравнению со здоровыми индивидами, которые не имеют IgAN.

Воплощение 318. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 0,2 до 10 мг слитой молекулы TACI-Ig на кг массы тела указанного пациента в неделю.

Воплощение 319. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 0,5 до 5 мг слитой молекулы TACI-Ig на кг массы тела указанного пациента в неделю.

Воплощение 320. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 0,5 до 2 мг слитой молекулы TACI-Ig на кг массы тела указанного пациента в неделю.

Воплощение 321. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 0,8 до 1,5 мг слитой молекулы TACI-Ig на кг массы тела указанного пациента в неделю.

Воплощение 322. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от примерно 25 до примерно 150 мг в неделю.

Воплощение 323. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от примерно 50 до примерно 150 мг в неделю.

Воплощение 324. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от примерно 75 до примерно 150 мг в неделю.

Воплощение 325. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от примерно 75 до примерно 125 мг в неделю.

Воплощение 326. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве примерно 75 мг в неделю.

Воплощение 327. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 25 до 150 мг в неделю.

Воплощение 328. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 50 до 150 мг в неделю.

Воплощение 329. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 75 до 150 мг в неделю.

Воплощение 330. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве 75 мг в неделю.

Воплощение 331. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 75 до 125 мг в неделю.

Воплощение 332. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 70 до 155 мг в неделю.

Воплощение 333. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-317, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-317, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-317, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-317, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 70 до 80 мг в неделю.

Воплощение 334. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-333, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-333, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-333, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-333, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в одной-трех еженедельных дозах.

Воплощение 335. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-333, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-333, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-333, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-333, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в одной-двух еженедельных дозах.

Воплощение 336. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-333, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-333, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-333, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-333, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в одной еженедельной дозе.

Воплощение 337. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-333, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-333, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-333, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-333, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в одной дозе каждые две недели.

Воплощение 338. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 4 недель.

Воплощение 339. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 8 недель.

Воплощение 340. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-162 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-251 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 12 недель.

Воплощение 341. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 24 недель.

Воплощение 342. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 48 недель.

Воплощение 343. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 52 недель.

Воплощение 344. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-338, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-338, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-338, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-252, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 4 недель.

Воплощение 345. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-339, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-339, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-339, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-339, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 8 недель.

Воплощение 346. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-340, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-340, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-340, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-340, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 12 недель.

Воплощение 347. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-341, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-341, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-341, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-341, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 24 недель.

Воплощение 348. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-342, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-342, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-342, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-342, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 48 недель.

Воплощение 349. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-343, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-343, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-343, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-343, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 52 недель.

Воплощение 350. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-343, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-343, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-343, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-343, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 72 недель.

Воплощение 351. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-343, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-343, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-343, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-343, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение вплоть до 156 недель.

Воплощение 352. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение 2-48 недель.

Воплощение 353. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-337, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-337, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-337, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-337, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение 2-52 недель.

Воплощение 354. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-353, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-353, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-353, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-353, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят посредством подкожного введения.

Воплощение 355. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-354, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-354, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-354, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-354, где указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в водном растворе, содержащем (только) от 60 до 100 мг/мл трегалозы и ацетатный буфер, буферизующий данный препарат при pH, варьирующем от 4,9 до 5,1.

Воплощение 356. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-355, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-355, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-355, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-355, где указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig осуществляется посредством подкожного введения, где за неделю в одной дозе в неделю вводят 25 мг указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 357. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-355, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-355, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-355, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-355, где указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig осуществляется посредством подкожного введения, где за неделю в одной дозе в неделю вводят 75 мг указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 358. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-357, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-357, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-357, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-357, где совместно с указанным введением или указанным применением указанной слитой молекулы TACI-Ig указанному пациенту вводят дополнительное лекарственное средство/дополнительные лекарственные средства.

Воплощение 359. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-358, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-358, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-358, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-358, где указанное дополнительное лекарственное средство/указанные дополнительные лекарственные средства выбраны из группы, состоящей из следующих: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор рецептора ангиотензина (ARB), аспирин, антигипертензивное лекарственное средство (предпочтительно выбранное из группы, состоящей из следующих: диуретик, антагонист альдостерона, блокатор кальциевых каналов и β -блокатор), статины, омега-3 рыбий жир и дипиридамол.

Воплощение 360. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-359, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-359, или

применение по любому из воплощений 77-162 или 206-359, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-359, где указанное(ные) дополнительное(ные) лекарственное(ные) средство(ва) представляет(ют) собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора ангиотензина (ARB) и/или комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 361. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-360, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-360, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-360, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-360, где указанные дополнительные лекарственные средства представляют собой комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и блокатора рецептора ангиотензина (ARB).

Воплощение 362. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-361, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-361, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-361, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-361, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению общего белка в моче указанного пациента (на основе 24-часового сбора мочи) по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 363. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-362, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-362, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-362, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-362, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению общего белка в моче указанного пациента (на основе 24-часового сбора мочи) по меньшей мере на 10% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 364. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-363, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-363, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-363, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-363, где указанное лечение/указанное

введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению общего белка в моче указанного пациента (на основе 24-часового сбора мочи) по меньшей мере на 15% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 365. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-364, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-364, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-364, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-364, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению общего белка в моче указанного пациента (на основе 24-часового сбора мочи) по меньшей мере на 20% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 366. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-365, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-365, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-365, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-365, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению общего белка в моче указанного пациента (на основе 24-часового сбора мочи) по меньшей мере на 25% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 367. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-366, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-366, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-366, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-366, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению отношения белок мочи/креатинин (UPCR), на основе 24-часового сбора мочи, по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 368. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-367, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-367, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-367, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-367, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к

уменьшению 24-часового отношения белок мочи/креатинин (UPCR) по меньшей мере на 10%, на основе 24-часового сбора мочи, по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 369. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-368, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-368, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-368, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-368, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению 24-часового отношения белок мочи/креатинин (UPCR) по меньшей мере на 15%, на основе 24-часового сбора мочи, по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 370. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-369, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-369, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-369, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-369, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению 24-часового отношения белок мочи/креатинин (UPCR) по меньшей мере на 20%, на основе 24-часового сбора мочи, по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 371. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-370, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-370, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-370, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-370, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению 24-часового отношения белок мочи/креатинин (UPCR) по меньшей мере на 25%, на основе 24-часового сбора мочи, по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 372. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-371, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-371, или

применение по любому из воплощений 77-162 или 206-371, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-371, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению 24-часового отношения белок мочи/креатинин (UPCR) по меньшей мере на 30%, на основе 24-часового сбора мочи, по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 373. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-372, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-372, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-372, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-372, где на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) снижается не более, чем на 10%.

Воплощение 374. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-372, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-372, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-372, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-372, где на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) снижается не более, чем на 5%.

Воплощение 375. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-372, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-372, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-372, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-372, где на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) не снижается.

Воплощение 376. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-372, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-372, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-372, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-372, где на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) увеличивается.

Воплощение 377. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-372, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-372, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-372, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-372, где на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) увеличивается по меньшей мере на 5%.

Воплощение 378. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-372, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-372, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-372, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-372, где на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) увеличивается по меньшей мере на 10%.

Воплощение 379. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-378, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-378, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-378, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-378, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 380. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-379, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-379, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-379, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-379, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови по меньшей мере на 10% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 381. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-380, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-380, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-380, или фармацевтическая

композиция по любому из воплощений 163-380, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови по меньшей мере на 20% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 382. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-381, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-381, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-381, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-381, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови по меньшей мере на 25% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 383. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-382, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-382, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-382, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-382, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 384. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-383, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-383, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-383, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-383, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови по меньшей мере на 40% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 385. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-384, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-384, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-384, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-384, где указанное лечение/указанное

введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению числа зрелых наивных В-клеток в периферической крови по меньшей мере на 50% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 386. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-385, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-385, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-385, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-385, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 387. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-386, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-386, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-386, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-386, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по меньшей мере на 10% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 388. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-387, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-387, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-387, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-387, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по меньшей мере на 20% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 389. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-388, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-388, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-388, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-388, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к

уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по меньшей мере на 25% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 390. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-389, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-389, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-389, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-389, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 391. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-390, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-390, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-390, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-390, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по меньшей мере на 40% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 392. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-391, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-391, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-391, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-391, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по меньшей мере на 50% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 393. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-392, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-392, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-392, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-392, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по меньшей мере на 60% по

сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 394. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-393, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-393, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-393, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-393, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 395. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-394, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-394, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-394, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-394, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA по меньшей мере на 10% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 396. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-395, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-395, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-395, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-395, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA по меньшей мере на 20% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 397. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-396, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-396, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-396, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-396, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA по меньшей мере на 30% по сравнению с

ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 398. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-397, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-397, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-397, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-397, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA по меньшей мере на 40% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 399. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-398, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-398, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-398, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-398, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgA по меньшей мере на 50% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 400. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-399, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-399, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-399, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-399, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgG по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 401. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-400, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-400, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-400, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-400, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgG по меньшей мере на 10% по сравнению с

ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 402. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-401, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-401, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-401, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-401, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgG по меньшей мере на 20% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 403. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-402, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-402, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-402, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-402, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgG по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 404. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-403, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-403, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-403, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-403, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 405. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-404, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-404, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-404, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-404, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по меньшей мере на 10% по сравнению с

ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 406. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-405, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-405, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-405, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-405, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по меньшей мере на 20% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 407. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-406, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-406, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-406, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-406, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 408. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-407, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-407, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-407, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-407, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по меньшей мере на 40% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 409. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-408, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-408, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-408, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-408, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по меньшей мере на 50% по сравнению с

ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 410. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-409, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-409, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-409, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-409, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по меньшей мере на 60% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 411. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-410, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-410, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-410, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-410, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации IgM по меньшей мере на 70% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 412. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-411, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-411, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-411, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-411, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации каждого из IgA, IgG и IgM по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 413. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-412, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-412, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-412, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-412, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации каждого из IgA, IgG и IgM по меньшей мере

на 10% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 414. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-413, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-413, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-413, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-413, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации каждого из IgA, IgG и IgM по меньшей мере на 20% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 415. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-414, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-414, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-414, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-414, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточной концентрации каждого из IgA, IgG и IgM по меньшей мере на 30% по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 416. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-415, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-415, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-415, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-415, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению сывороточного уровня антител против Gd-IgA1 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 417. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-416, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-416, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-416, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-416, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению клубочкового отложения IgA по сравнению с ситуацией до указанного

лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 418. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-417, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-417, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-417, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-417, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению клубочкового отложения IgA по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 419. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-418, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-418, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-418, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-418, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к уменьшению почечной гистопатологии по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 420. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-419, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-419, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-419, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-419, где не наблюдается снижения сывороточного уровня комплемента C3 на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 421. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-420, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-420, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-420, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-420, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к увеличению сывороточного уровня комплемента C3 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 422. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-421, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-421, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-421, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-421, где не наблюдается снижения сывороточного уровня комплемента C4 на протяжении указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение 423. Способ по любому из воплощений 1-33 или 206-422, или слитая молекула TACI-Ig для применения по любому из воплощений 34-76 или 206-422, или применение по любому из воплощений 77-162 или 206-422, или фармацевтическая композиция по любому из воплощений 163-422, где указанное лечение/указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к увеличению сывороточного уровня комплемента C4 по сравнению с ситуацией до указанного лечения/указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение II-1. Способ лечения пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-2. Способ снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-3. Способ уменьшения протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина

(ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-4. Способ снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (ТАСІ)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула ТАСІ-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен ТАСІ или его фрагмент, который связывает ВLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-5. Способ по любому из воплощений II-1 - II-4, где указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

Воплощение II-6. Способ по любому из воплощений II-1 - II-5, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию от 1,0 до 6,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

Воплощение II-7. Способ по воплощению II-5 или II-6, где

- (а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или
- (б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR, больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы ТАСІ-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR, большее или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

Воплощение II-8. Способ по любому из воплощений II-1 - II-7, где указанная слитая молекула ТАСІ-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 3.

Воплощение II-9. Способ по любому из воплощений II-1 - II-8, где указанная слитая молекула ТАСІ-Ig представляет собой атаццепт.

Воплощение II-10. Способ по любому из воплощений II-1 - II-9, при котором указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ)

и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение II-11. Способ по любому из воплощений II-1 - II-10, где указанная IgA-нефропатия представляет собой IgA-нефropатию, подтвержденную биопсией почки.

Воплощение II-12. Способ по любому из воплощений II-1 - II-11, при котором указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 25 до 150 мг в неделю.

Воплощение II-13. Способ по любому из воплощений II-1 - II-12, при котором указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 4 недель.

Воплощение II-14. Способ по любому из воплощений II-1 - II-13, при котором указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят посредством подкожного введения.

Воплощение II-15. Способ по любому из воплощений II-1 - II-14, при котором указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по сравнению с ситуацией до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

Воплощение II-16. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефropатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-17. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефropатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-18. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-19. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-20. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-21. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-22. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для

применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

Воплощение II-23. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

- (1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию); и
- (2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO: 1 (Аминокислотная последовательность фрагмента внеклеточной области TACI, включенной в атацицепт)

AMRSCPEEQYWDPLLGTCTMSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCAS
ICGQHPKQCAAYFCENKLRS

SEQ ID NO: 2 (Аминокислотная последовательность области Ig, включенной в атацицепт)

DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPR
EPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 3 (Аминокислотная последовательность атацицепта)

AMRSCPEEQYWDPLLGTCTMSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCAS
ICGQHPKQCAAYFCENKLRSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

SEQ ID NO: 4 (Аминокислотная последовательность телитацицепта)

SRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKE
 QGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSFVNLPPELDKTHTCPPCPAPEAEGAP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 5 (Аминокислотная последовательность слитого белка TACI-Ig T1 EP 2161287 B1)

SRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKE
 QGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLDKPHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
 DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHN
 HYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 6 (Аминокислотная последовательность слитого белка TACI-Ig T2 EP 2161287 B1)

SRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKE
 QGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSFVNLPPELDKPHTCPLCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 7 (Аминокислотная последовательность слитого белка TACI-Ig T3 EP 2161287 B1)

SRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRCG
 QHPKQCAYFCENKLRSFVNLPPELGGGGGGGGDKPHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 8 (Аминокислотная последовательность слитого белка TACI-Ig согласно SEQ 4 US 8193316 B2)

SRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKE
 QGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPELGGGGGGGGGDKPHTCPLC
 PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
 SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 9 (Аминокислотная последовательность слитого белка TACI-Ig T4 EP 2161287 B1)

AMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTCAAFCSRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCAS
 ICGQHPKQCAYFCENKLRSEPKSSDKPHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPET
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
 PGK

SEQ ID NO: 10: (Аминокислотная последовательность человеческого TACI)

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTC
 AAFCSRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPELRRQMSG
 EVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYSTLGLCLCAVLCCFLVAVACFL
 KKRGDPCSCQPRSRPRQSPAKSSQDHAMEAGSPVSTSPPEPVETCSFCFPECRAPTQESAVTP
 GTPDPTCAGRWGCHTRTTVLQPCPHIPDSGLGIVCVPAQEGGPGA

SEQ ID NO: 11 (Аминокислотная последовательность внеклеточного домена человеческого TACI)

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCSCKTICNHQSQRTC
 AAFCSRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSPVNLPPELRRQMSG
 EVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYST

ПРИМЕРЫ

В следующих примерах описаны способы и данные исследования, относящиеся к настоящему раскрытию, наряду со сравнительным раскрытием. Понятно, что можно практиковать разные воплощения данного раскрытия, отраженные в примерах, принимая во внимание общее описание, приведенное выше. Хотя вышеизложенное изобретение и было описано в некоторых подробностях посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, данное описание и примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем данного изобретения.

Пример 1

Проводили рандомизированное двойное слепое клиническое исследование с контролем в виде плацебо для оценки эффектов введения атацицепта в группе пациентов с IgA-нефропатией (IgAN), страдающих от стойкой протеинурии, т.е. в группе пациентов, которые имеют высокий риск развития тяжелых почечных осложнений.

Отбор пациентов

Во время скрининга пациентов ключевые критерии включения были следующими:

- субъекты мужчины/женщины в возрасте, большем или равном 18 лет
- IgAN, подтвержденная биопсией,
- стойкая протеинурия с UPCr, больше или равным 1 мг/мг посредством 24-часового сбора мочи, во время периода скрининга; или стойкая протеинурия с UPCr, больше или равным 0,75 мг/мг посредством 24-часового сбора мочи, во время периода скрининга с по меньшей мере одним документально подтвержденным эпизодом UPCr, большего или равного 1 мг/мг, в пределах 12 месяцев перед посещением для скрининга при нахождении на терапии ACEi и/или ARB
- пациент находился на стабильной оптимизированной дозе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокаторов рецептора ангиотензина (ARB) в течение 8 недель или более перед скринингом

Все зарегистрированные пациенты имели протеинурию, большую или равную 1 г/сутки, несмотря на максимальную терапию посредством стандартного лечения (SOC) (т.е. оптимизированный ингибитор ACE и/или ARB).

Исследуемая целевая популяция была выбрана, так как данный уровень протеинурии был ассоциирован с высоким риском значимых почечных последствий, таких как терминальная стадия почечной недостаточности (вплоть до 60-70%-ного риска в пределах 20 лет).

Ключевые критерии исключения были следующими:

- гломерулосклероз или кортикальная область, затрагиваемая атрофией канальцев или интерстициальным фиброзом, большие или равные 50%
- eGFR меньше 35 мл/мин/1,73 м²
- сопутствующая значимая почечная недостаточность, отличная от IgAN, включающая пурпуру Шенлейна-Геноха,
- сывороточный IgG меньше 6 г/л

- предшествующее применение циклофосфида
- сопутствующее применение иммунодепрессанта
- кровяное давление выше, чем 140/90 мм рт. ст.
- активная инфекция или высокий риск инфекции

Лечение

Исходно задумали, что данное исследование будет состоять из двух частей (части А и Б), но, в конечном счете, провели только первую часть (А). Схема исследования части А показана на ФИГ. 1.

Данное исследование проводили с 16 зарегистрированными пациентами с IgAN. Пациентов рандомизировали 1:1:1 для получения следующего:

Группа 1: плацебо или

Группа 2: 25 мг атацицепта, или

Группа 3: 75 мг атацицепта

один раз в неделю посредством подкожной (п.к.) инъекции. Объем инъекции составлял 1,0 мл. Плацебо предоставляли в виде стерилизованного раствора для инъекции в предварительно заполненных шприцах, соответствующих предварительно заполненным атацицептом шприцам. Инъекции проводили п.к. в живот (в переднюю брюшную стенку) или бедра и с использованием предварительно заполненных шприцев и стандартной методики п.к. инъекции. Места инъекции ротировали для всех доз, осуществляли их по инструкции по меньшей мере в 5 сантиметрах (приблизительно 2 дюйма) от предыдущей инъекции в областях без какой-либо существующей патологии кожи. Намечали введение инъекций приблизительно в то же самое время и день каждой недели.

Атацицепт готовили в виде раствора с концентрацией либо 25, либо 75 мг/мл (в водном растворе, содержащем трегалозы дигидрат и ацетат натрия, при pH 5,0).

Параллельно пациенты всех групп продолжали получать оптимизированную дозу ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) и/или блокаторов рецептора ангиотензина (ARB) в качестве базовой терапии SOC (стандартное лечение).

Демографические и исходные характеристики

Демографические и исходные характеристики для разных групп лечения обобщаются в Таблице 1 ниже.

Таблица 1:

	Плацебо (n равно 5)	Атацицепт 25 мг (n равно 6)	Атацицепт 75 мг (n равно 5)	Всего (n равно 16)
Возраст, среднее $\pm$ SD	46 $\pm$ 2,9	40 $\pm$ 16,8	43 $\pm$ 8,9	43 $\pm$ 11,1
Пол, n (%) женщин	1 (20,0)	5 (83,3)	2 (40,0)	8 (50,0)
Раса, n (%)				
Белая	4 (80,0)	5 (83,3)	2 (40,0)	11 (68,8)
Черная	0	0	0	0
Азиатская	1 (20,0)	1 (16,7)	1 (20,0)	3 (18,8)
другая	0	0	2 (40,0)	2 (12,5)
Этническая принадлежность, n (%)				
Испанцы	0	1 (16,7)	3 (60,0)	4 (25,0)
Продолжительность заболевания с постановки диагноза, годы				
Медиана (25 ^{ый} , 75 ^{ый} перцентиль)	1,26 (1,05, 12,42)	2,17 (0,12, 2,99)	2,55 (2,52, 4,62)	2,38 (0,69, 4,20)
Продолжительность времени с самой недавней биопсии почки, годы				
Медиана (25 ^{ый} , 75 ^{ый} перцентиль)	0,50 (0,31, 1,05)	1,80 (0,12, 2,96)	0,97 (0,33, 2,52)	1,01 (0,23, 2,39)
История системных кортикостероидов, n (%)	1 (20,0)	2 (33,3)	1 (20,0)	4 (25,0)
Сопутствующие лекарственные средства, n (%)				

ACEi и/или ARB	5 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)	16 (100,0)
ACEi	3 (60,0)	3 (50,0)	1 (20,0)	7 (43,8)
ARB	2 (40,0)	3 (50,0)	4 (80,0)	9 (56,3)
Диуретики	0	2 (33,3)	1 (20,0)	3 (18,8)
История удаления миндалин, n (%)	0	0	2 (40,0)	2 (12,5)
Медиана (МКИ (межквартильный интервал)) eGFR посредством СКД-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	49 (48, 54)	57 (53, 85)	55 (52, 92)	
Протеинурия				
Медиана (МКИ) UPCR посредством 24-ч сбора мочи (мг/мг)	1,41 (1,29, 1,61)	1,72 (0,85, 2,1)	1,40 (1,33, 2,0)	
24-ч UPCR больше 2 (%)	0	3 (50)	1 (20)	
IgA (г/л) среднее $\pm$ SD	3,97 $\pm$ 1,72	3,58 $\pm$ 1,22	3,02 $\pm$ 0,85	
IgG (г/л) среднее $\pm$ SD	10,51 $\pm$ 2,63	9,45 $\pm$ 1,82	10,89 $\pm$ 1,10	
IgM (г/л) среднее $\pm$ SD	1,29 $\pm$ 0,51	0,90 $\pm$ 0,55	1,09 $\pm$ 0,30	
Gd-IgA1 (нг/мл) медиана (МКИ)	8100 (4330,0, 9500,0)	5715 (3750,0, 9010,0)	5250 (4350,0, 8750,0)	

ACEi: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ARB: блокатор рецептора ангиотензина; eGFR посредством СКД-EPI: расчетная скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная посредством формулы СКД-EPI (Сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почки); МКИ: межквартильный интервал.

Анализы

Образцы отбирали в течение длительного времени в заданные моменты. После суток 1 результаты анализов, которые могли выявить PD эффекты атацепта у

индивидуального субъекта, делали скрытыми по отношению к месту исследования, спонсору и CRO (контрактная исследовательская организация). Данные анализы включали типичные оценки для отслеживания потенциальных изменений в жизненноважных показателях, ЭКГ (электрокардиограмма), гематологии, лабораторной химии и анализе мочи.

Оценки иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG) осуществляли посредством иммунонефелометрического способа как часть стандартного общего лабораторного анализа (Q2 Solutions, США). Измерение факторов комплемента (C3 и C4) и проточную цитометрию иммунных клеток (включая уровни В-клеток и плазматических клеток) проводили стандартными анализами.

Уровни дефицитного по галактозе IgA1 в сыворотке определяли посредством ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ) с использованием имеющегося в продаже набора от Immuno-Biological Laboratories, Япония (кат. № 27600; Suzuki et al., Clin Exp Nephrol (2014)). Вкратце, использовали набор для ELISA KM55 согласно спецификациям изготовителя (IBL, Япония). Образцы сыворотки разводили в пропорциях 1:50 буфером EIA (иммуноферментный анализ) и инкубировали в течение 60 мин с крышкой планшета. После промывки четыре раза промывочным буфером приготовленное меченое антитело инкубировали в течение 30 мин. Планшеты 5 раз промывали, с последующим добавлением 50 мкл раствора ТМА и инкубацией в темноте в течение 30 мин. Наконец, цветную реакцию останавливали и поглощение измеряли при 450/625 нм. Данный анализ был независимо подтвержден Merck KGaA.

Концентрацию атацицепта в сыворотке определяли посредством измерения сывороточных уровней свободного атацицепта, комплекса атацицепт•BLyS и общего атацицепта (определенного как свободный атацицепт плюс комплекс атацицепт•BLyS), количественно измеренных с использованием твердофазного иммуноферментного анализа. Сыворотку инкубировали с моноклональным антителом, конъюгированным с биотином, специфичным в отношении атацицепта (выявление свободного или общего атацицепта) и иммобилизованном на микропланшете, покрытом стрептавидином. После промывки добавляли специфичное в отношении атацицепта моноклональное антитело, конъюгированное с пероксидазой хрена (HRP). Виды атацицепта выявляли и количественно измеряли с использованием стандартных хемилюминисцентных способов.

Число зрелых наивных В-клеток определяли посредством проточной цитометрии. Периферическую кровь отбирали у пациентов на выбранной клинической базе и

транспортировали в контрактную исследовательскую организацию в пределах 24 часов. Цельную кровь инкубировали с подходящими разведениями прямо меченых флуоресцентных антител, и эритроциты лизировали с использованием стандартного реактива, лизирующего клетки. Для определения общих концентраций Т- и В-клеток использовали подсчет бусин. Для различения типов клеток использовали четырехцветное иммунофенотипирование с использованием стандартных способов проточной цитометрии.

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) определяли на основе формулы СКД-EPI (Сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почки).

UPCR (отношение белок/креатинин в моче) от 24-часовой мочи определяли посредством стандартных способов. Проводили оценку UPCR в разовом образце мочи стандартными способами от образца первой утренней мочи, полученной естественным путем.

Результаты через 24 недели

Проспективный запланированный промежуточный анализ после завершения пациентами 24 недель лечения продемонстрировал подтверждение концепции в отношении эффектов атацицепта у пациентов с IgAN и стойкой протеинурией на основе следующих данных:

Неожиданно в неделю 24 наблюдали согласующееся дозозависимое снижение Gd-IgA1 (ФИГ. 2А). Параллельно протеинурия (24-часовое UPCR) демонстрировала более высокий медианный % снижения от исходного уровня с атацицептом в неделю 24: минус 18,67% и минус 25,34% с 25 мг и 75 мг атацицепта, соответственно, относительно плюс 0,098% с плацебо (ФИГ. 2Б). Кроме того, наблюдали согласующееся дозозависимое снижение сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM (ФИГ. 2В).

В частности, уровень дозы атацицепта 75 мг был ассоциирован с более сильным снижением Gd-IgA1 и коррелировал с уменьшением протеинурии по 24-часовому UPCR в неделю 24 (ФИГ. 3).

Графики динамики дополнительно продемонстрировали явное дозозависимое снижение сывороточных уровней Gd-IgA1, IgA, IgG и IgM при лечении атацицептом. Почечная функция при измерении посредством eGFR оставалась стабильной с течением времени. О нежелательных явлениях, возникших в ходе лечения (TEAE), сообщали 81% субъектов. TEAE были легкими или умеренными по тяжести, причем не докладывали о

тяжелых TEAE. Самыми обычными TEAE были реакции в месте инъекции (ISR) и инфекции. В то время как об ISR сообщали только в группах атацицепта, не наблюдали очевидного эффекта дозы в частоте или тяжести. Не сообщали о серьезных связанных явлениях, явлениях с тяжелой гипогаммаглобулинемией или смертельным исходом.

Величина уменьшения протеинурии (среднее процентное изменение от исходного уровня), наблюдаемая с 24-недельным лечением 75 мг атацицепта п.к. (подкожное введение), по-видимому, была сравнимой с 36-недельным лечением 16 мг будесонида перорально (нефекон) ежедневно в фазе II исследования NEFIGAN, как описано Fellström et al., Lancet (2017) (ФИГ. 4). Однако только будесонид минимально влияет на уровень Gd-IgA1 level (Bhachu JS, 2018).

Результаты после завершения исследования

Лечение (подкожное введение один раз в неделю плацебо, 25 мг атацицепта или 75 мг атацицепта) продолжали до недели 48. Измерения продолжали в следующие недели.

Измерения сывороточной концентрации атацицепта с течением времени подтвердили то, что подкожное введение атацицепта приводит к дозозависимому воздействию, как и ожидается. Кроме того, обнаружили, что, по сравнению с исходным уровнем, число зрелых наивных В-клеток уменьшалось в группах пациентов, которых лечили атацицептом, с течением времени, тогда как оно сохранялось скорее стабильным в группе плацебо. Это хорошо известный эффект атацицепта, связанный с механизмом действия.

После завершения данного исследования (часть А) уровни IgA, IgG, IgM в динамике подтвердили промежуточные результаты, и для всех данных иммуноглобулинов при лечении атацицептом они продемонстрировали явные дозозависимые снижения сывороточной концентрации относительно исходного уровня (ФИГ. 5А-В).

Неожиданно одновременно сильный дозозависимый эффект атацицепта также наблюдали относительно снижения сывороточного Gd-IgA1 (ФИГ. 5Г).

Насколько известно авторам данного изобретения, это первое указание того, что лекарственное средство вызывает снижение патогенных уровней Gd-IgA1 и одновременно снижает сывороточные иммуноглобулины IgA, IgG и IgM. Насколько известно авторам данного изобретения, вплоть до настоящего времени не существует

другого лекарственного средства, которое может снижать сывороточные уровни Gd-IgA1 на целых 25% (25 мг атацицепта) или 60% (75 мг атацицепта).

Измерение сывороточных уровней комплемента C3 продемонстрировало легкое увеличение при терапии атацицептом (в частности, 75 мг), тогда как с плацебо наблюдали от легкого снижения до отсутствия изменения (ФИГ. 5Д). Аналогично, в целом, наблюдали дозозависимое увеличение сывороточного комплемента C4 от исходного уровня при лечении атацицептом (ФИГ. 5Е).

Имело место прогрессирующее снижение почечной функции по eGFR в группе плацебо, тогда как группы атацицепта, по-видимому, имеют относительно стабильную почечную функцию с некоторыми колебаниями до недели 24 и легкое улучшение к неделе 48 (ФИГ. 5Ж).

Из предварительного анализа точек данных (ФИГ. 6) наблюдали то, что снижение Gd-IgA1 переводилось в снижение значения UPCR пятна, которое было дозозависимым на протяжении времени лечения (48 недель). Наблюдаемое клинически значимое уменьшение 24-часовой протеинурии в неделю 24 при лечении атацицептом терялось в неделю 48 в группе 75 мг атацицепта, что было обусловлено 2 пациентами (малый размер выборки; 2 субъекта в группе 75 мг атацицепта с данными после недели 24 имели повышенную протеинурию после недели 24. Один субъект имел ухудшение гипертензии после прекращения приема альдостерона. Другой субъект имел повышенную протеинурию и eGFR в неделю 48, и затем и то, и другое уменьшалось в неделю 72).

Таким образом, неожиданное снижение Gd-IgA1 атацицептом, наблюдаемое у пациентов данного исследования, переводится в потенциал модифицирования заболевания для пациентов, страдающих от IgA-нефропатии.

ССЫЛКИ

Bhachu JS, Cionti K, Muto M et al. *Kidney Dis* (2018):121-122

Canfield and Morrison, J. *Exp. Med.* (1991), vol. 173 p. 1483 ff.

Cattran DC et al., *Kidney Int.* (2009), vol. 76, p. 534-545

Czerkinsky C, Koopman WJ, Jackson S, et al., *J Clin Invest* (1986), vol. 77(6), p. 1931–1938

Descamps-Latscha B et al., *Kidney Int* (2004), vol. 66(4), p. 1606-1612

Do et al., *J Exp Med* (2000), vol. 192(7), p. 953-964

- Fellström B, Barratt J, Cook H et al., *Lancet* (2017), vol. 389, p. 2117-2127
- Floege J et al., *J Am Soc Nephrol* (2011), vol. 22(10), p. 1785-1794
- Gross JA et al., *Immunity* (2001), vol. 15, p. 289–302
- International Society of Nephrology. *Kidney Disease - Improving Global Outcomes*. *J Int Soc Nephrol* (2012)
- Kabat et al. (eds.), *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th ed. (1991), National Institutes of Health (Bethesda, USA)
- Levey AS et al., *Ann Intern Med.* (2009), vol. 150(9), p. 604-612
- Liu D et al., *International Immunopharmacology* (2020), vol. 82:106362
- Lv J, et al., *J Am Soc Nephrol* (2012), vol. 23(6), p. 1108–1116
- Makita Y et al, *Kidney International* (2020), vol. 97, p. 340–349
- Marsters SA, Yan M, Pitti RM, Haas PE, Dixit VM, Ashkenazi A, *Curr Biol* (2000), vol. 10(13), p. 785-788
- Moore et al., *Science* (1999), vol. 285(5425), p. 260-263
- Novak J, Julian BA, Tomana M, et al., *Semin Nephrol* (2008), vol. 28(1), p. 78–87
- Raschke V, Sosnovtseva S, Ward CD, Hong JS, Smith R, Albert V et al., *J Immunol* (2002), vol. 169, p. 4314-4321
- Schneider et al., *J Exp Med* (1999), vol. 189(11), p. 1747-1756
- Selvaskandan H et al., *Clinical and Experimental Nephrology* (2019), vol. 23, p. 577–588
- Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H et al., *Clin Exp Nephrol* (2014), vol. 18(5), p. 770-777
- Tao et al., *J. Exp. Med.* (1993), vol. 178, p. 661 ff.
- Thompson JS, Bixler SA, Qian F, Vora K, Scott ML, Cachero TG, *Science* (2001), vol. 293, p. 2108-2111
- Tomana M, Matousovic K, Julian BA, et al., *Kidney Int* (1997), vol. 52(2), p. 509–516
- Wyatt RJ, Julian BA, *N Engl J Med* (2013), vol. 368(25), p. 2402–2414

Yamasaki et al., Monoclon Antib Immunodiagn Immunother (2018), vol. 37(6), p. 252-256

Yang et al., PLoS ONE (2015), vol. 10 (9): e0137460.

Yasutake et al., Nephrol Dial Transplant (2015), vol. 30(8), p. 1315-1321

Zhao et al., Kidney International (2012), vol. 82, p. 790–796

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

2. Способ снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 (галактозо-дефицитный иммуноглобулин A1) у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

3. Способ уменьшения протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

4. Способ снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента, имеющего IgA-нефропатию (IgAN), включающий введение данному пациенту слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig), где указанная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где указанный пациент имеет стойкую протеинурию.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где указанная протеинурия представляет собой стойкую протеинурию от 1,0 до 6,0 г/сутки (общего белка на основе 24-часового сбора мочи).

7. Способ по п. 5 или 6, где

(а) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR (отношение белок/креатинин в моче) больше или равным 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, или

(б) указанная стойкая протеинурия представляет собой стойкую протеинурию с UPCR больше или равным 0,75 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи, где по меньшей мере один раз в пределах 12 месяцев до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig определяли, что указанный пациент имеет UPCR больше или равное 1 мг/мг на основе 24-часового сбора мочи.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где указанная слитая молекула TACI-Ig имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 3.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где указанная слитая молекула TACI-Ig представляет собой атаццепт.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором указанного пациента лечили ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и/или блокатором рецептора ангиотензина (ARB) в течение по меньшей мере 8 недель до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где указанная IgA-нефропатия представляет собой IgA-нефропатию, подтвержденную биопсией почки.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в количестве от 25 до 150 мг в неделю.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят в течение по меньшей мере 4 недель.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором указанную слитую молекулу TACI-Ig вводят посредством подкожного введения.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором указанное введение или указанное применение указанной слитой молекулы TACI-Ig приводит к снижению сывороточного уровня антител Gd-IgA1 по сравнению с ситуацией до указанного введения или указанного применения указанной слитой молекулы TACI-Ig.

16. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

17. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

18. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLYS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

19. Применение слитой молекулы трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для изготовления лекарственного средства для лечения IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

20. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии у пациента, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

21. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

22. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством уменьшения протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BLyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

и

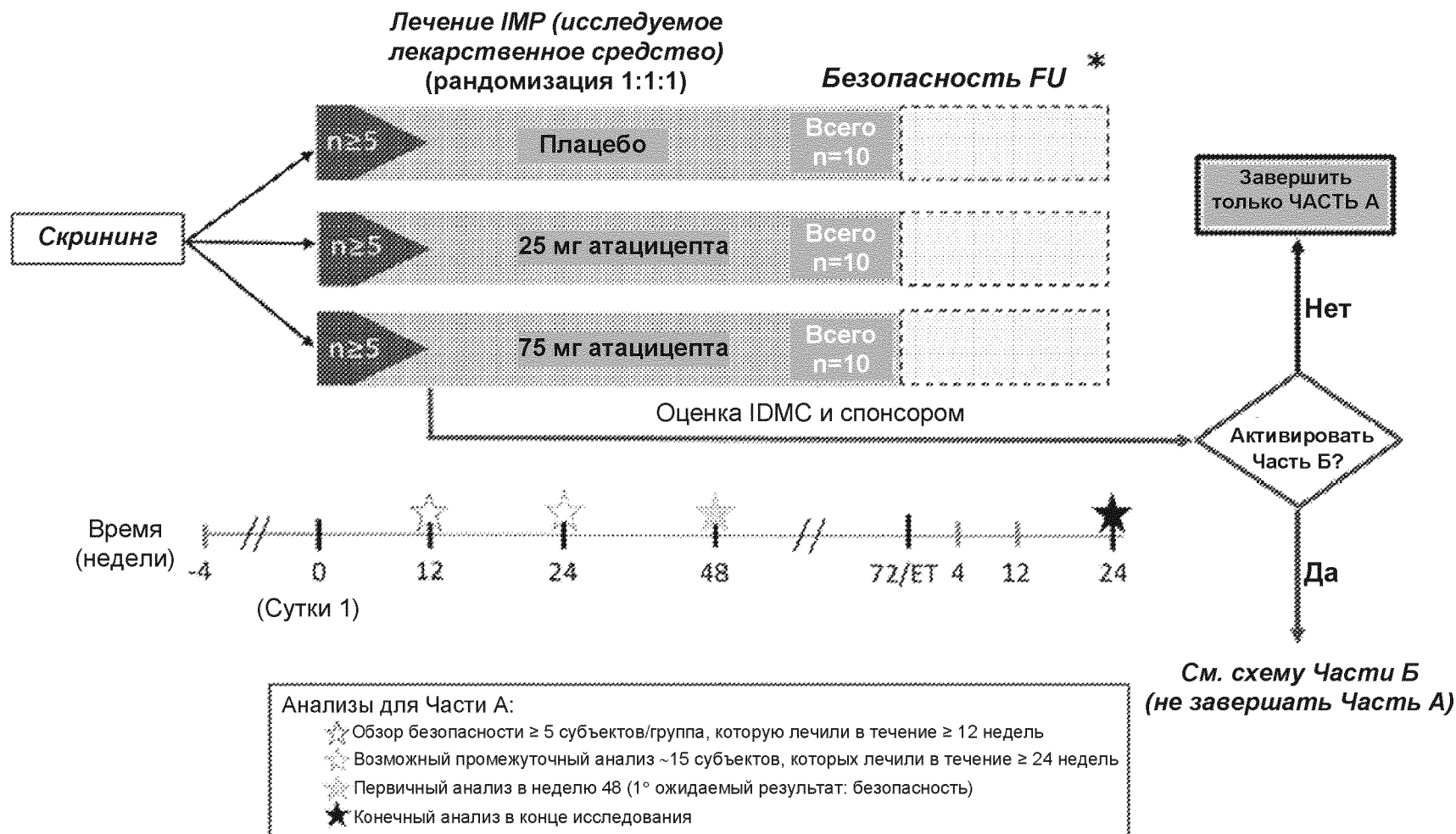
(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.

23. Слитая молекула трансмембранного активатора, модулятора кальция и интерактора лиганда циклофилина (TACI)-иммуноглобулина (Ig) для применения в лечении IgA-нефропатии (IgAN) посредством снижения сывороточного уровня Gd-IgA1 и протеинурии у пациента с IgAN, где данная слитая молекула TACI-Ig содержит следующее:

(1) внеклеточный домен TACI или его фрагмент, который связывает BlyS (стимулятор В-лимфоцитов) и/или APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию);

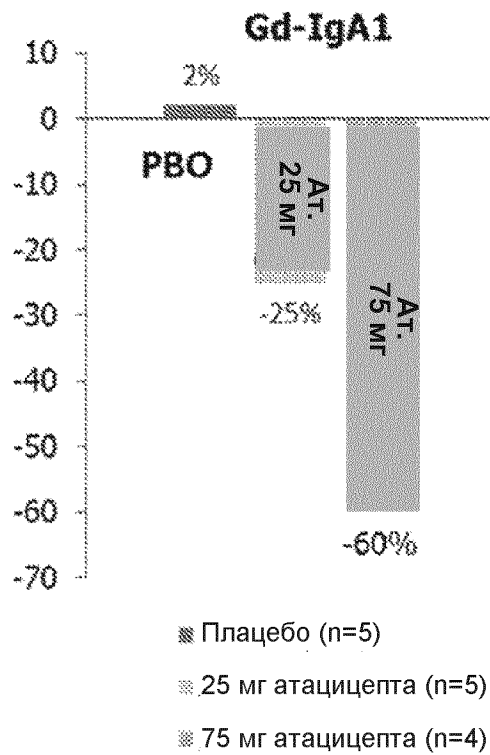
и

(2) константный домен человеческого иммуноглобулина.



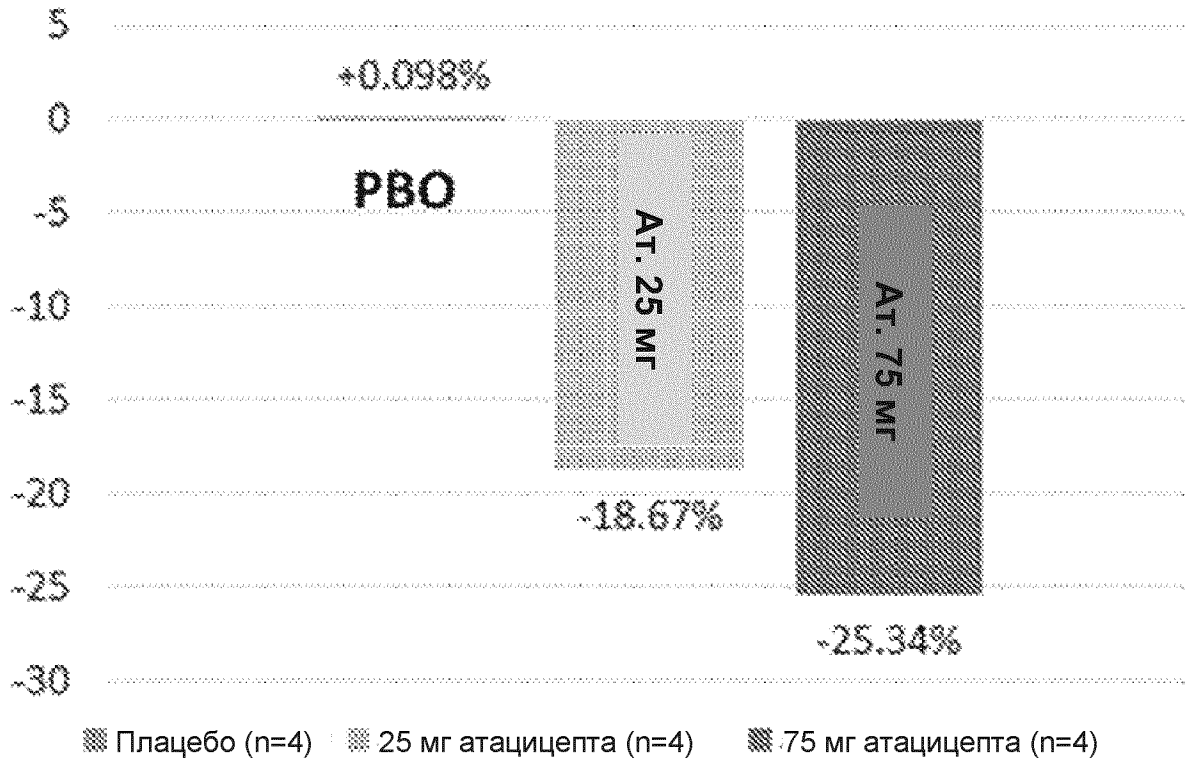
Фиг. 1

Фиг. 2А

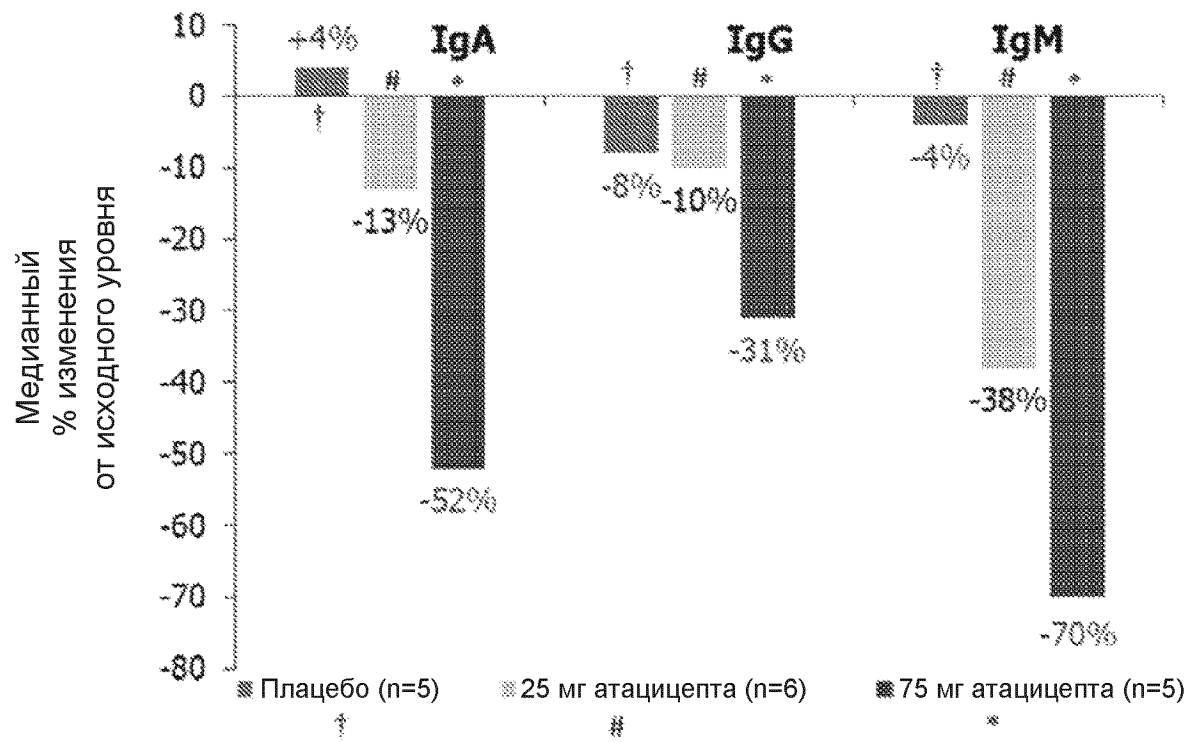


Фиг. 2Б

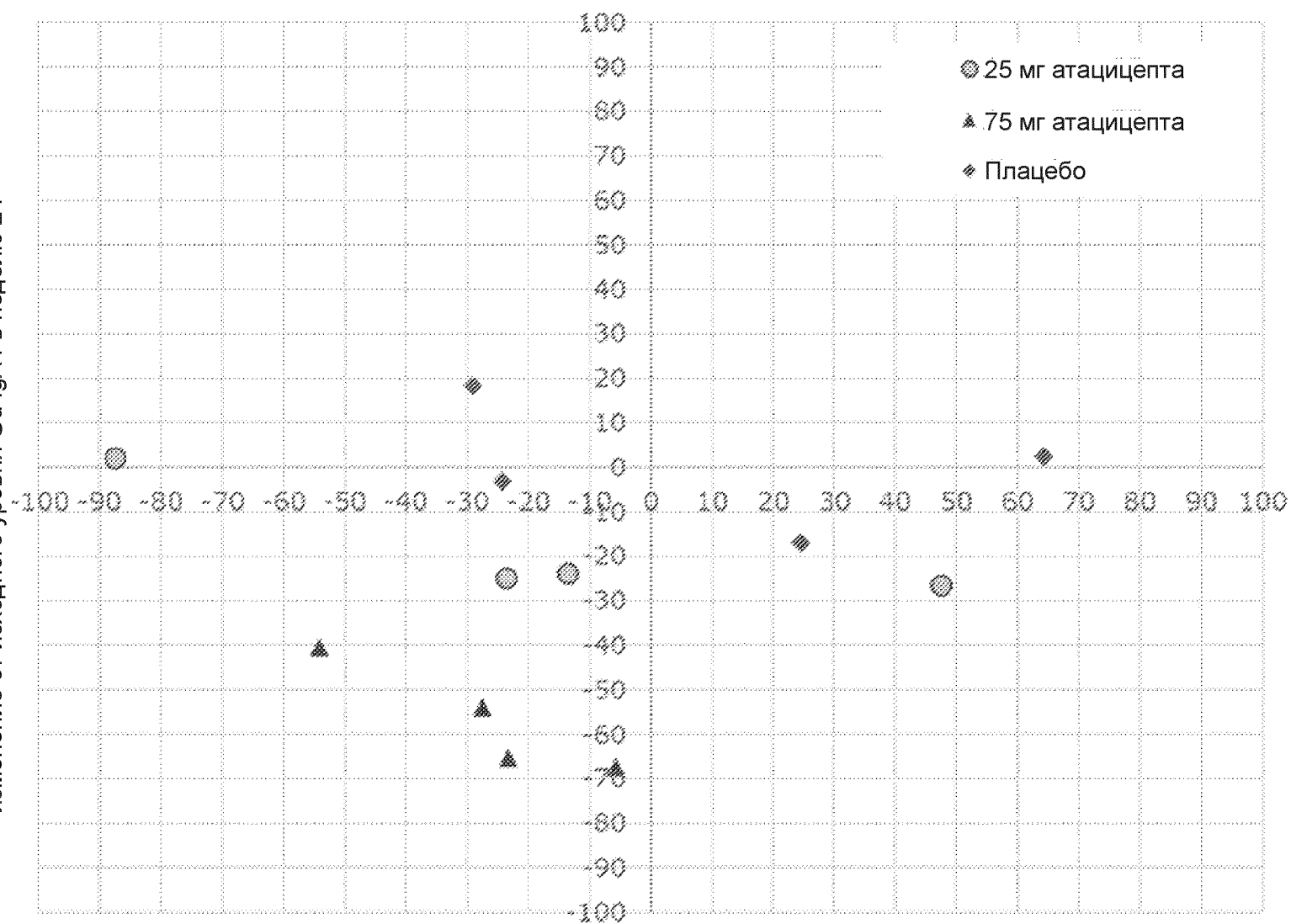
Б. Медианный % изменения от исходного уровня в 24-часовом UPCR в неделю 24



Фиг. 2В

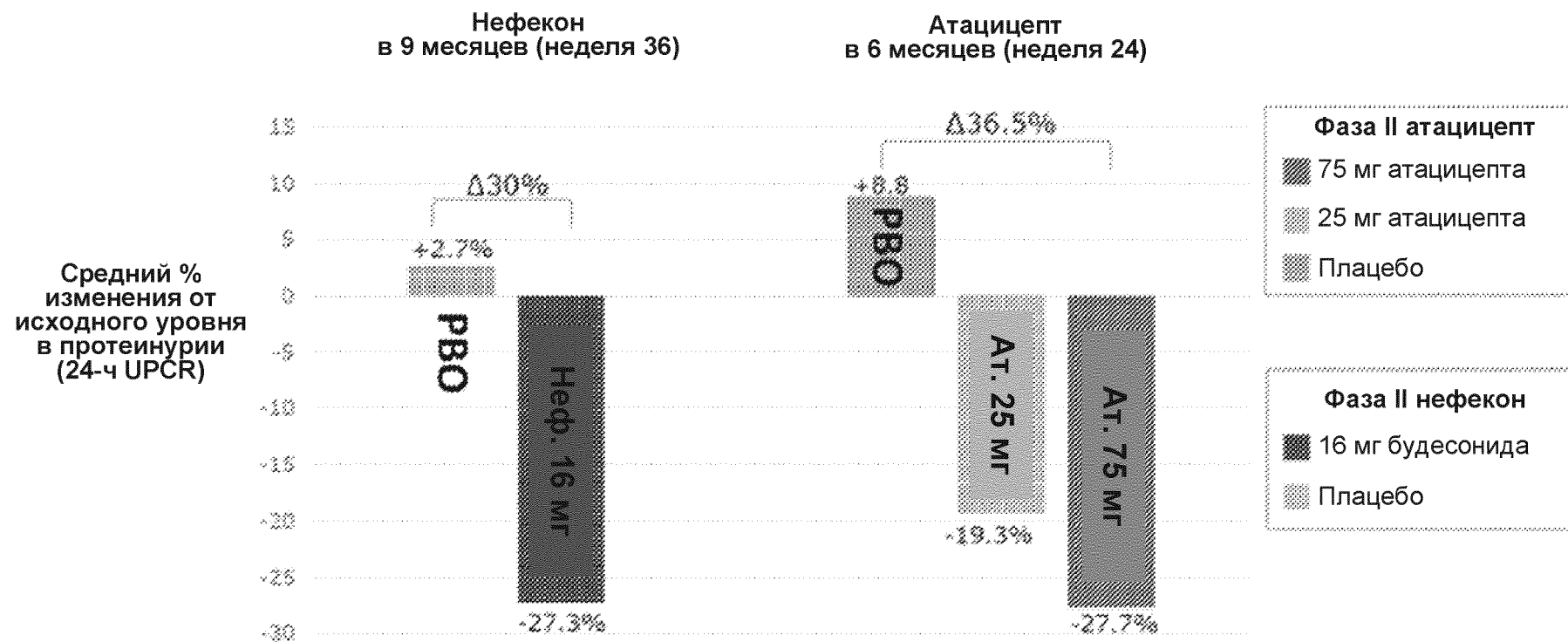


изменение от исходного уровня Gd-IgA1 в неделю 24

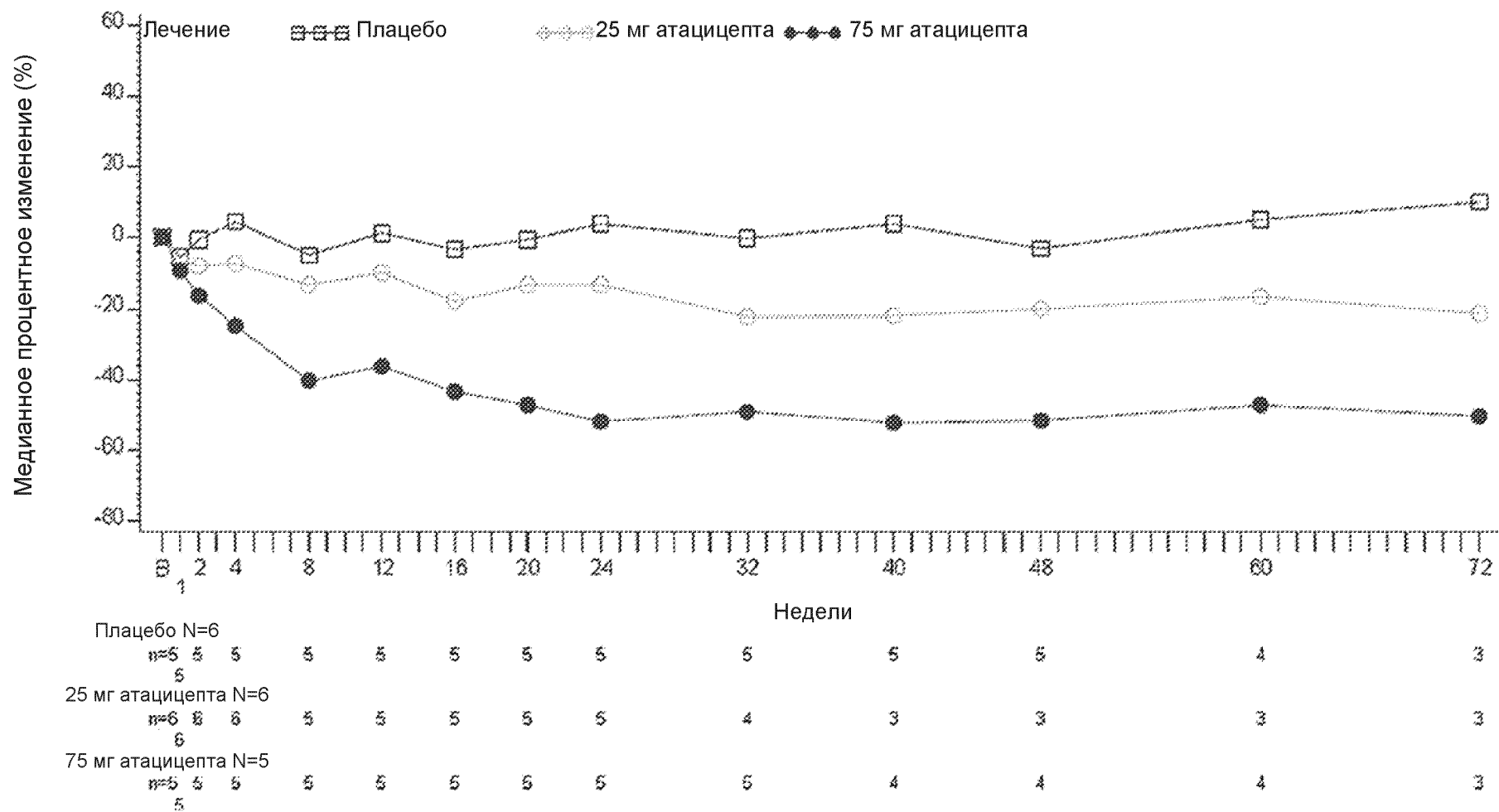


изменение от исходного уровня 24-часового UPCR в неделю 24

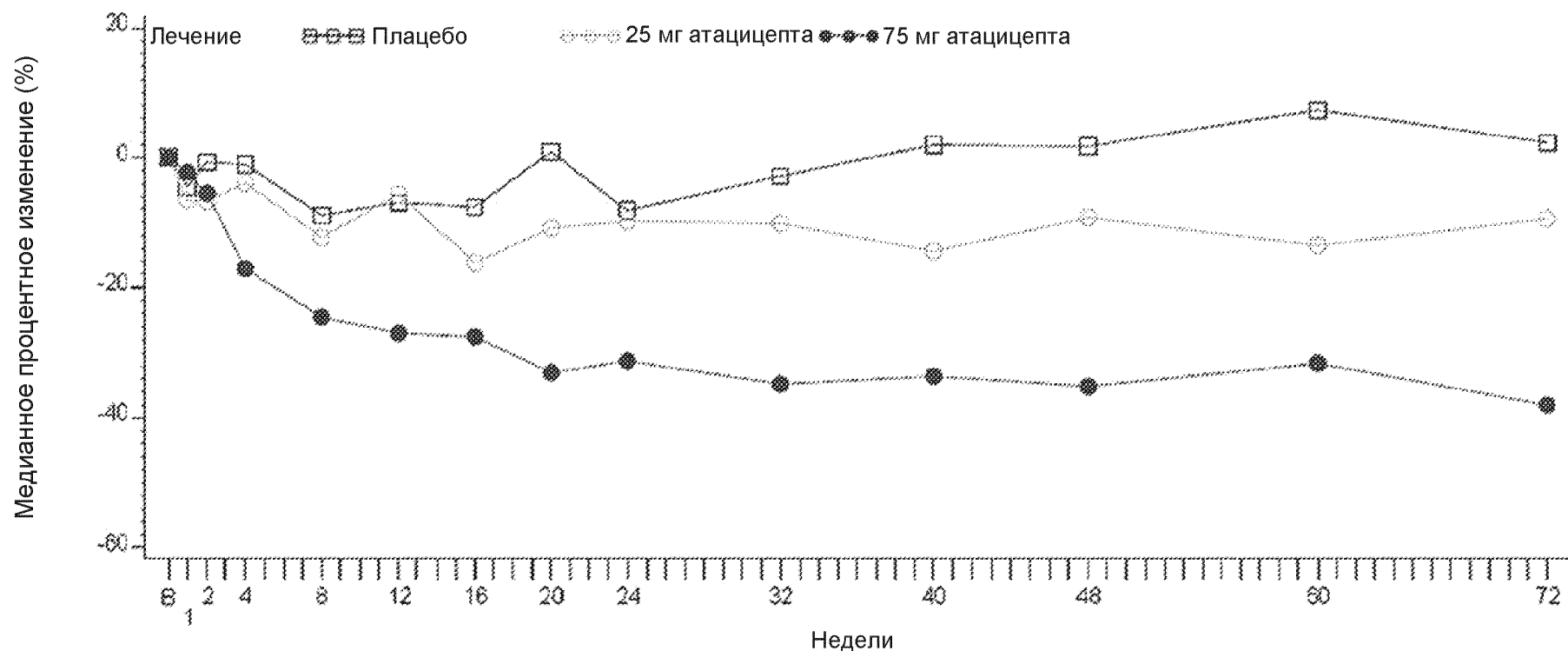
Фиг. 3



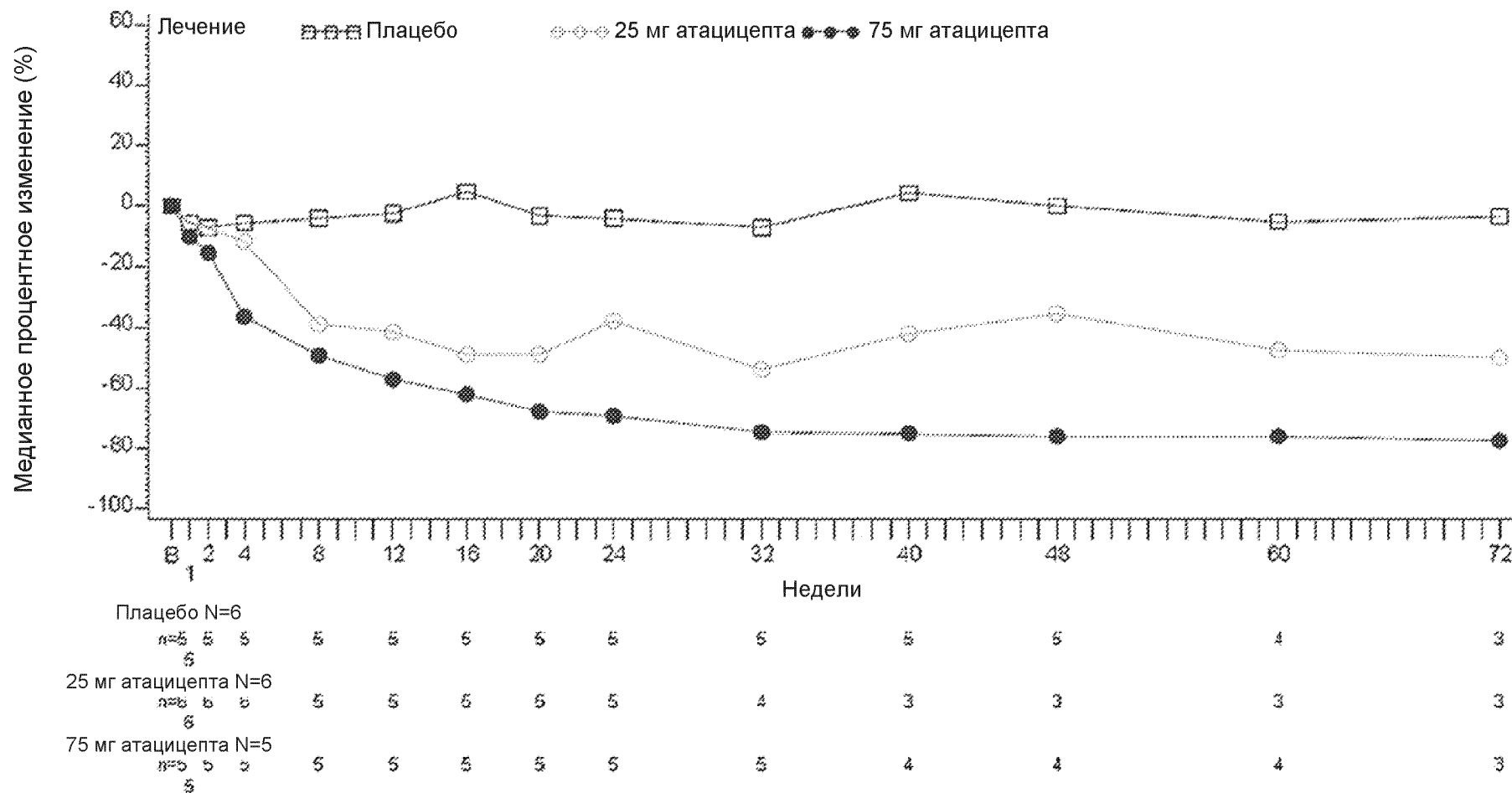
Фиг. 5А



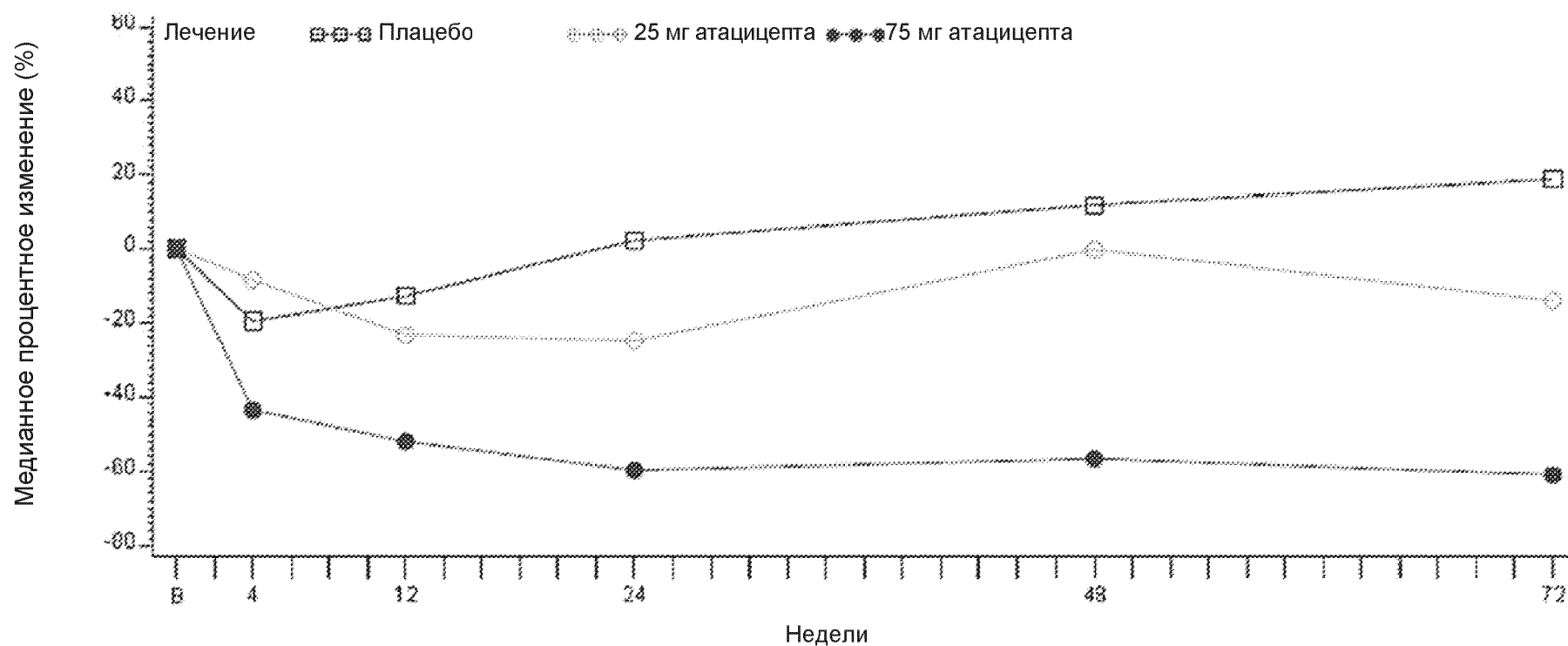
Фиг. 5Б



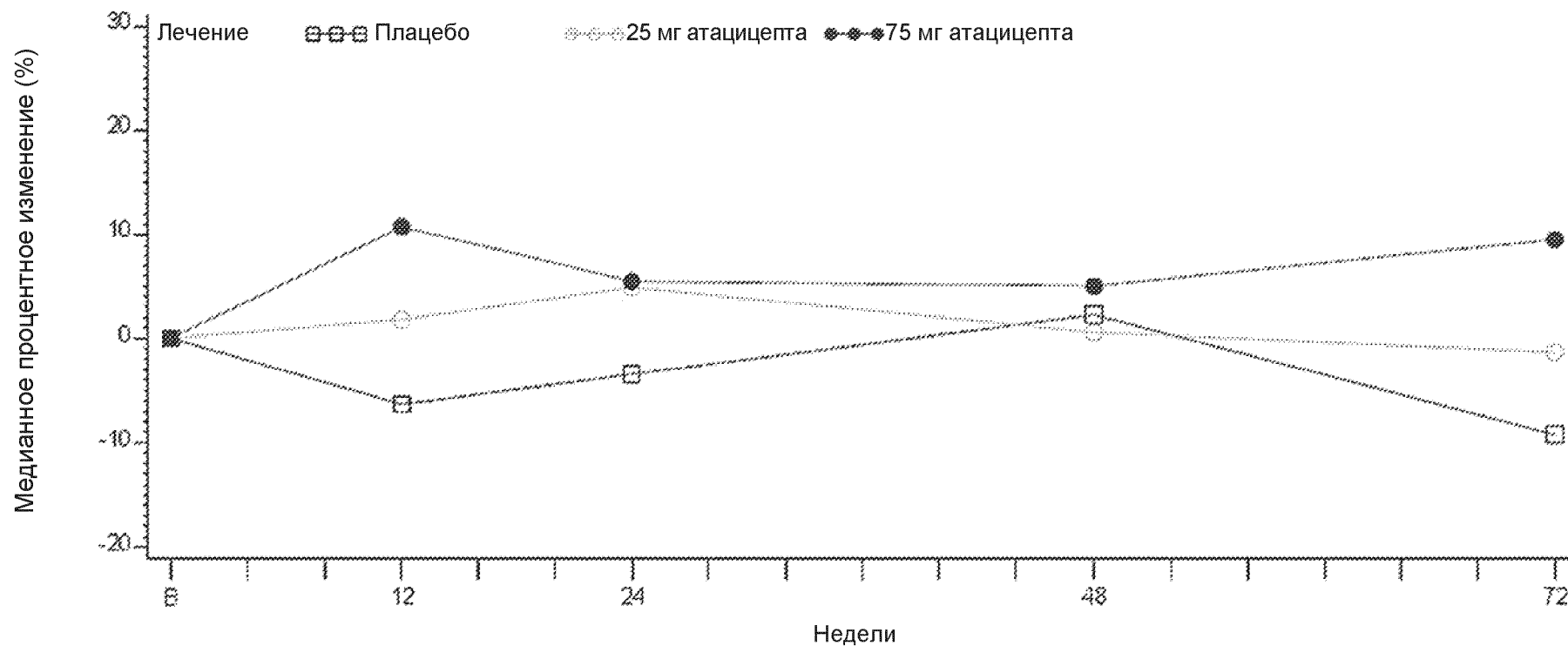
Плацебо N=5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3
25 мг атацицепта N=6	6	6	6	6	6	6	6	4	3	3	3	3
75 мг атацицепта N=5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	3

∞ 

Фиг. 5Г

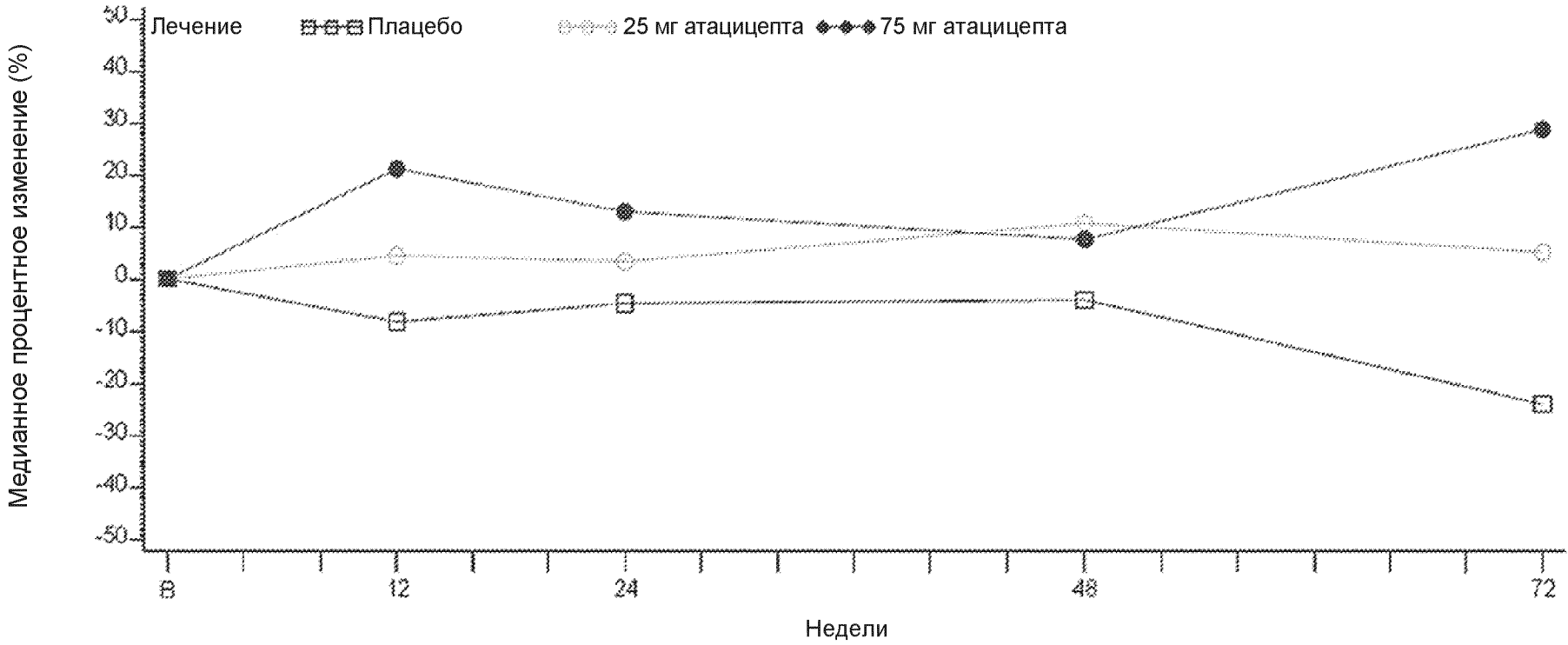


Плацебо N=5						
n=5	5	5	5	5	5	5
25 мг атацицепта N=6						
n=6	6	6	6	6	6	6
75 мг атацицепта N=5						
n=5	5	5	5	4	4	3



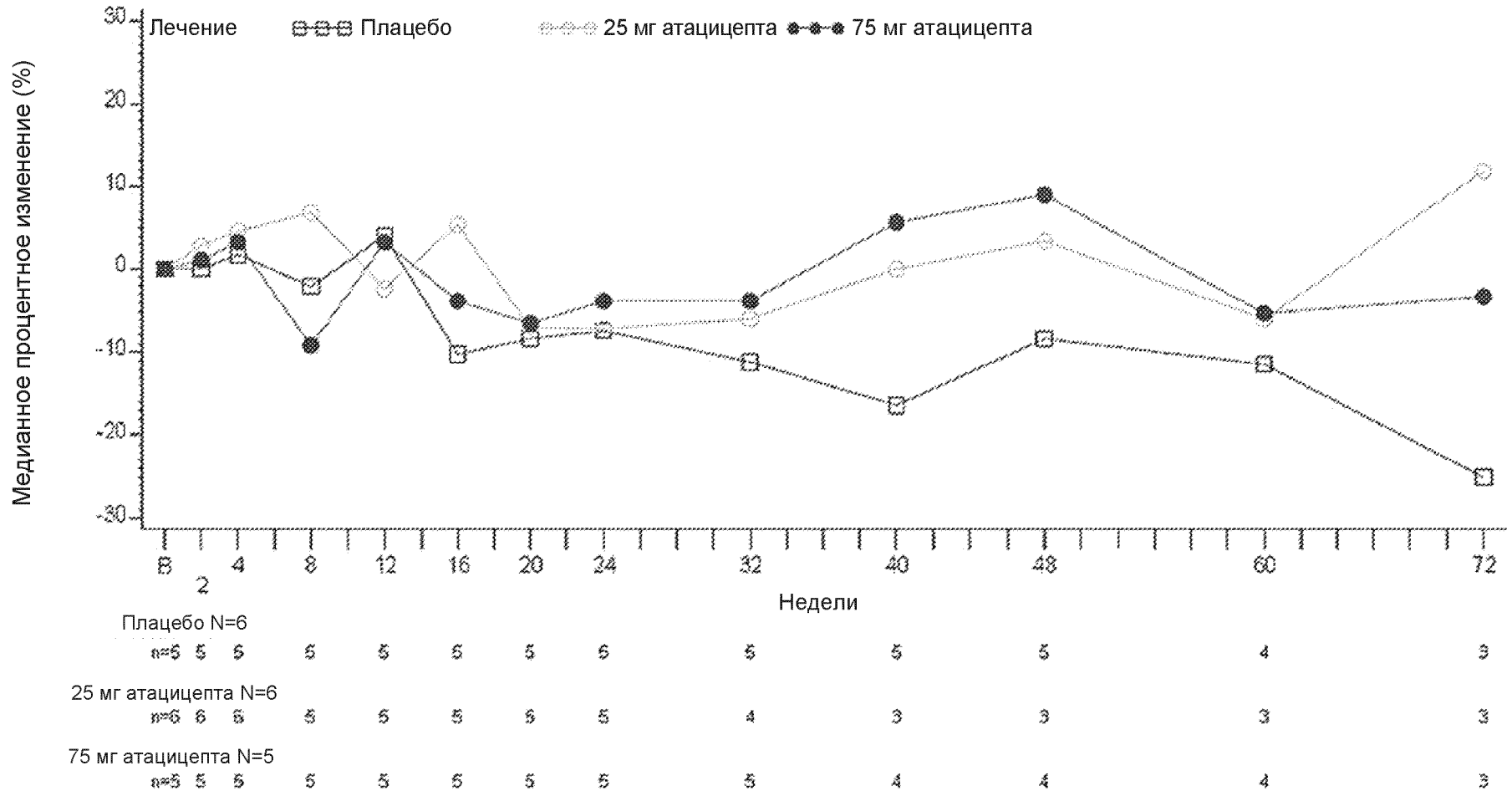
Плацебо N=5	5	5	5	3
25 мг атацицепта N=6	5	5	3	3
75 мг атацицепта N=5	5	4	4	3

Фиг. 5Е



Плацебо N=5	5	5	5	3
25 мг атипипта N=6	5	5	3	3
75 мг атипипта N=5	5	4	4	3

Фиг. 5Ж



Фиг. 6

отношение белок/креатинин в разовом образце мочи
относительно недели

