



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I874359 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109105725

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 21 日

(51)Int. Cl.：

*C07K16/26 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**A61K38/20 (2006.01)**C07K14/575 (2006.01)**C07H21/04 (2006.01)**C07H21/02 (2006.01)**C12N15/63 (2006.01)**A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2019/02/22 英國

1902419.9

(71)申請人：新加坡商新加坡保健服務私人有限公司 (新加坡) SINGAPORE HEALTH SERVICES PTE. LTD. (SG)

新加坡

新加坡國立大學 (新加坡) NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (SG)

新加坡

(72)發明人：庫克 史圖華 A COOK, STUART ALEXANDER (GB)；夏佛 塞巴斯汀 SCHAEFER, SEBASTIAN (DE)；威德傑傑 阿尼莎 A WIDJAJA, ANISSA ANINDYA (ID)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2017/103108A1

期刊 Noemie Simon-Tillaux et al. "Snail and kidney fibrosis"
Nephrol Dial Transplant, vol. 32, Oxford University Press, 6
October 2016, page 224-233

期刊 Lee et al. "Interleukin-11 protects against renal ischemia and
reperfusion injury" Am J Physiol Renal Physiol 303 American
Physiological Society 2012 F1216-F1224

審查人員：吳珮諄

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：18 共 184 頁

(54)名稱

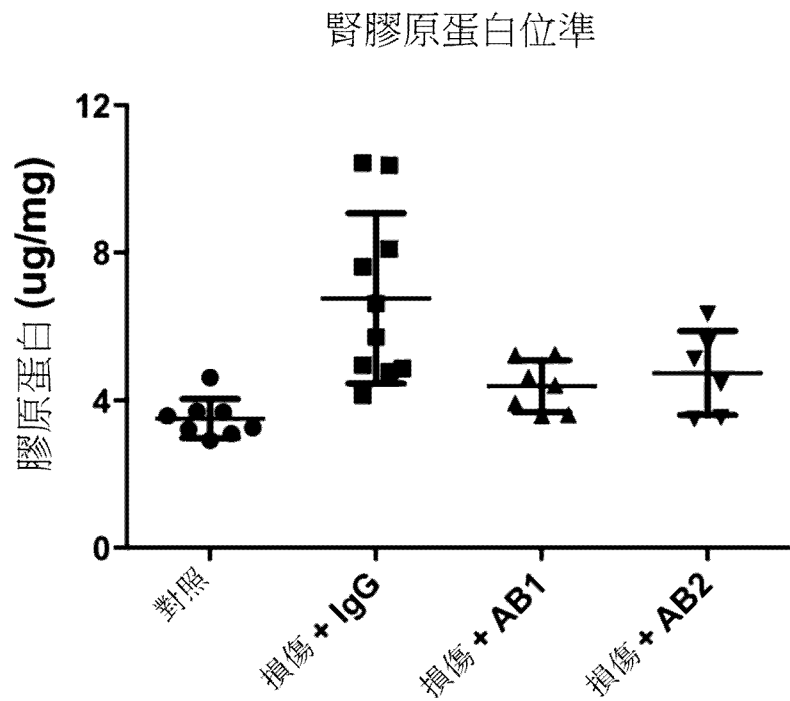
腎損傷之治療

(57)摘要

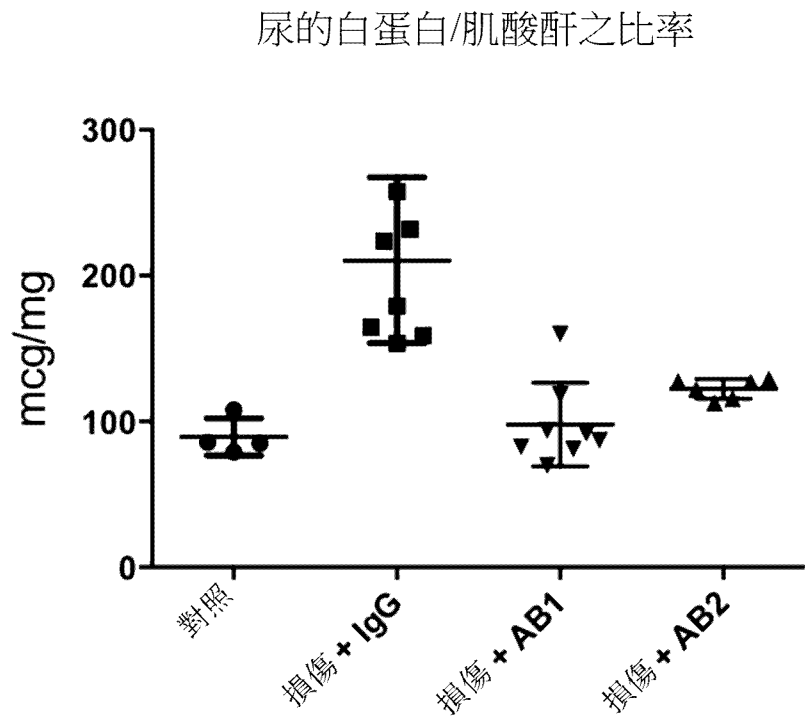
揭露通過抑制介白素 11(IL-11)媒介的訊息傳導來治療及預防腎損傷的方法，以及供用於此等方法的製劑。

Methods of treating and preventing kidney injury through inhibiting interleukin 11 (IL-11)-mediated signalling are disclosed, as well as agents for use in such methods.

指定代表圖：



【圖2A】



【圖2B】



I874359

【發明摘要】

【中文發明名稱】

腎損傷之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT OF KIDNEY INJURY

【中文】

揭露通過抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導來治療及預防腎損傷的方法，以及供用於此等方法的製劑。

【英文】

Methods of treating and preventing kidney injury through inhibiting interleukin 11 (IL-11)-mediated signalling are disclosed, as well as agents for use in such methods.

【指定代表圖】 圖2A、B

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

腎損傷之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT OF KIDNEY INJURY

【技術領域】

發明領域

【0001】 本申請案主張2019年二月22日申請之GB 1902419.9的優先權，該申請案之內容及要素係併入本案以作為參考資料用於所有目的。

【0002】 本發明係關於與腎損傷，特別是急性腎損傷可是不是唯一，有關連之疾病及病況的診斷、治療及預防(prophylaxis)。

【先前技術】

發明背景

【0003】 急性腎損傷(AKI)係指腎臟，尤其是小管上皮細胞快速開始受損壞。其通常為化學驅動的，例如由醫藥、化學品、對比染料或草本或膳食補充劑導致的腎損壞或損傷。其亦可由局部缺血、機械或免疫因子導致。

【0004】 AKI為一種常見的病況且影響高達10%的醫院內的患者(Silver, S. A. & Chertow, G. M. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. *Nephron* 137, 297–301 (2017))。與AKI相關的死亡率很高且AKI後需加護病房治療之患者的死亡率可能高達50%。針對那些AKI倖存者有長期的風險進展為慢性腎病(CKD)、末期腎衰竭、腎臟替代療法或移植(Silver, S. A. & Chertow, G. M. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. *Nephron* 137; Mehta, R. L.等人之 Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 11; Zuk, A.等人之 Overcoming Translational Barriers in

Acute Kidney Injury: A Report from an NIDDK Workshop. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 1113–1123 (2018))。

【0005】化學治療劑順鉑(二氯二胺基鉑; SP-4-2)-二胺二氯鉑(II))係廣泛用於治療一系列癌症包括頭頸部癌、乳癌、肺癌、睪丸癌、卵巢癌、腦癌及膀胱癌。多數的患者於單一劑量的順鉑($50\text{--}100\text{mg/m}^2$)之後發展出一程度的AKI以及高達30%的患者會發展出腎毒性(Ozkok, A. & Edelstein, C. L. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomed Res. Int.* 2014, 967826 (2014))，如由血清肌酸酐增加來表示之腎功能的突然降低所定義(同前之Mehta等人乙文)。於高達20%有頭頸部癌之老年患者會由AKI進展至嚴重的腎官能不良(Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, N. & Nugent, K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am. J. Med. Sci.* 334, 115–124 (2007))。順鉑誘發的AKI為劑量限制性的且療法通常分成數週內之多個劑量但是此仍然與腎毒性有關連。順鉑誘發的AKI之嚴重性於既存的情況存在下會更嚴重，包括糖尿病、高血壓、腎毒性藥物及老年。

【0006】AKI的病理生理學主要是由毒素、化學品、藥物、免疫及機械因子或局部缺血損壞腎小管上皮細胞(TECs)來定義。AKI也有血管及免疫的組分。於順鉑治療的患者，該藥物於腎臟內存在的位準高達血漿內位準的五倍。於腎臟內，順鉑蓄積於TECs內而其於此誘發活性含氧物、耗乏麩胱甘肽、導致粒線體官能不良且通過細胞凋亡或壞死而導致細胞死亡(Ozkok等人，同前；Wang, S., Wei, Q., Dong, G. & Dong, Z. ERK-mediated suppression of cilia in cisplatin-induced tubular cell apoptosis and acute kidney injury. *Biochim. Biophys. Acta* 1832, 1582–1590 (2013); Jo, S.-K., Cho, W. Y., Sung, S. A., Kim, H. K. & Won, N. H. MEK inhibitor, U0126, attenuates cisplatin-induced renal injury by decreasing inflammation and apoptosis. *Kidney Int.* 67; Nowak, G. Protein Kinase C- α and ERK1/2 Mediate Mitochondrial Dysfunction, Decreases in Active Na⁺ Transport, and

Cisplatin-induced Apoptosis in Renal Cells. *J. Biol. Chem.* 277, 43377–43388 (2002)). 在局部缺血的期間，有非常高的氧需求之TECs變得氧氣被剝奪且由於細胞凋亡或壞死而經歷細胞死亡。

【0007】於AKI後，腎功能能恢復。這被廣泛認為是由剩餘的TECs，其等有非常大的再生能力，之增殖所驅動的(Yang, H.-C., Liu, S.-J. & Fogo, A. B. Kidney regeneration in mammals. *Nephron Exp. Nephrol.* 126, 50 (2014); Coelho, S., Cabral, G., Lopes, J. A. & Jacinto, A. Renal regeneration after acute kidney injury. *Nephrology* 23, 805–814 (2018); Chang-Panesso, M. & Humphreys, B. D. Cellular plasticity in kidney injury and repair. *Nat. Rev. Nephrol.* 13, 39–46 (2017))。當TEC增殖不足時發展出腎毒性且隨著時間會接著發生慢性腎病以及可發生纖維化為續發性現象。於最近的研究中，已證明AKI之後的TEC官能不良之關鍵決定因素為SNAIL基因的重新表現(亦稱作SNA；SNAH；SNAIL；SLUGH2；SNAIL1)(Grande, M. T. 等人之Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat. Med.* 21, 989–997 (2015); Simon-Tillaux, N. & Hertig, A. Snail and kidney fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant* 32, 224–233 (2017); Lovisa, S. 等人之Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis. *Nat. Med.* 21, 998–1009 (2015))。SNAIL對於胚胎發生是很重要的但除了癌症之外很少於成人表現，其於癌症內導致上皮間質型轉化(epithelial to mesenchymal transition) (EMT)。於腎臟內，TGFβ1基因能於TECs內誘發SNAIL且此與損害的TEC功能及增殖有關聯(Lovisa, S. 等人之Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis. *Nat. Med.* 21, 998–1009 (2015))。

【0008】據報導細胞介素介白素11(IL-11)對局部缺血-再灌注損傷後的AKI

有保護效應且抑制AKI之細胞凋亡、壞死及發炎(Lee, H. T.等人之Interleukin-11 protects against renal ischemia and reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 303, F1216–24 (2012))。亦已證明IL-11於受異氟烷的人類TECs及小鼠腎臟內是向上調節的且此與IL-11對急性局部缺血腎損傷之關鍵的保護角色有關聯(Ham, A. 等人之Critical role of interleukin-11 in isoflurane-mediated protection against ischemic acute kidney injury in mice. *Anesthesiology* 119, 1389–1401 (2013))。

【0009】亦已有報導IL-11治療會於大鼠及小鼠內藉由降低腎臟發炎及預防腎損壞來防止急性腎毒性腎炎(Stangou, M. 等人之Effect of IL-11 on glomerular expression of TGF-beta and extracellular matrix in nephrotoxic nephritis in Wistar Kyoto rats. *J. Nephrol.* 24, 106–111 (2011); Lai, P. C. 等人之Interleukin-11 attenuates nephrotoxic nephritis in Wistar Kyoto rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 2310–2320 (2001); Lai, P. C. 等人之Interleukin-11 reduces renal injury and glomerular NF-kappa B activity in murine experimental glomerulonephritis. *Nephron Exp. Nephrol.* 101, e146–54 (2005))。

【發明內容】

發明概要

【0010】與經報導的IL-11於腎損傷及損壞之保護角色形成對比，本發明係關於通過抑制IL-11訊息傳導來治療及/或預防腎損傷及與腎損傷有關連之障礙、疾病或病況。

【0011】於本發明的一個態樣中提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於一治療或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法。

【0012】於本發明的另一個態樣中，提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於一治療或預防腎

損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法。

【0013】 於本發明的另一個態樣中，提供一種治療或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法，該方法包含投予一治療有效量的一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑給需要治療的一個體。

【0014】 本發明亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於一逆轉腎損傷的方法。

【0015】 亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於一逆轉腎損傷的方法。

【0016】 亦提供一種逆轉腎損傷的方法，該方法包含投予一治療有效量的一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑給需要治療的一個體。

【0017】 在一些具體例中，腎損傷為急性腎損傷。在一些具體例中，腎損傷為腎毒性。在一些具體例中，腎損傷為藥物誘發的腎損傷或局部缺血誘發的腎損傷。在一些具體例中，腎損傷為順鉑誘發的腎損傷或順鉑誘發的腎毒性。在一些具體例中，腎損傷係特徵為損壞小管上皮細胞(TECs)。

【0018】 本發明亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於改善罹患腎功能損害的個體之腎功能的方法。

【0019】 亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於改善罹患腎功能損害的個體之腎功能的方法。

【0020】 亦提供一種改善罹患腎功能損害的個體之腎功能的方法，該方法包含投予一治療有效量的一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑給需要治療的一個體。

【0021】 本發明亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於一促進小管上皮細胞(TECs)之增殖、存活及/或功能，及/或腎組織的生

長、維持及/或功能(例如於腎損傷後)的方法。

【0022】亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於一促進小管上皮細胞(TECs)之增殖、存活及/或功能，及/或腎組織的生長、維持及/或功能(例如於腎損傷後)的方法。

【0023】亦提供一種促進小管上皮細胞(TECs)之增殖、存活及/或功能，及/或腎組織的生長、維持及/或功能(例如於腎損傷後)的方法，該方法包含投予一治療有效量的一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑給需要治療的一個體。

【0024】本發明亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於一抑制SNAIL表現(例如於腎損傷後)的方法。

【0025】亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於一抑制SNAIL表現(例如於腎損傷後)的方法。

【0026】亦提供一種抑制SNAIL表現(例如於腎損傷後)的方法，該方法包含投予一治療有效量的一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑給需要治療的一個體。

【0027】本發明亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於一抑制或逆轉小管上皮細胞(TECs)轉化為一間質細胞樣表現型(例如於腎損傷後)的方法。

【0028】亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於一抑制或逆轉小管上皮細胞(TECs)轉化為一間質細胞樣表現型(例如於腎損傷後)的方法。

【0029】亦提供一種抑制或逆轉小管上皮細胞(TECs)轉化為一間質細胞樣表現型(例如於腎損傷後)的方法，該方法包含投予一治療有效量的一能抑制介白

素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑給需要治療的一個體。

【0030】 在依據本發明的各種態樣之一些具體例中，該製劑為一種能預防或降低介白素11(IL-11)與一介白素11之受體(IL-11R)的結合之製劑。

【0031】 在一些具體例中，該製劑能結合介白素11(IL-11)或一介白素11之受體(IL-11R)。在一些具體例中，該製劑係選自於下列所組成的群組：一抗體或其之一抗原結合片段、一多肽、一胜肽、一核酸、一寡核苷酸、一適配體或一小分子。該製劑可為一抗體或其之一抗原結合片段。該製劑可為一誘餌受體。

【0032】 在一些具體例中，該製劑係IL-11媒介的訊息傳導之一抗IL-11抗體拮抗劑，或其之一抗原結合片段。

【0033】 在一些具體例中，該抗體或抗原結合片段包含：

(i)一納入下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：34的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：35的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：36的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一納入下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：37的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：38的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：39的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0034】 在一些具體例中，該抗體或抗原結合片段包含：

(i)一納入下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：40的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：42的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一納入下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：44的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0035】 在一些具體例中，該製劑係IL-11媒介的訊息傳導之一抗IL-11R α 抗體拮抗劑，或其之一抗原結合片段。

【0036】 在一些具體例中，該抗體或抗原結合片段包含：

(i)一納入下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：47的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一納入下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：49的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：50的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：51的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0037】 在一些具體例中，該製劑係一IL-11之誘餌受體。在一些具體例中，該IL-11之誘餌受體包含：(i)一對應於gp130的細胞介素結合模組之胺基酸序列及(ii)一對應於IL-11R α 的細胞介素結合模組之胺基酸序列。

【0038】 在一些具體例中，該製劑係一IL-11突變蛋白(mutein)。在一些具體例中，該IL-11突變蛋白係W147A。

【0039】 在一些具體例中，該製劑能預防或降低介白素11(IL-11)或一介白素11之受體(IL-11R)的表現。該製劑可為一種寡核苷酸或一種小分子。

【0040】 在一些具體例中，該製劑係一能預防或降低IL-11的表現之反義寡核苷酸。在一些具體例中，該能預防或降低IL-11的表現之反義寡核苷酸係靶向IL-11的siRNA，其包含序列辨識編號：12、13、14或15的序列。在一些具體例

中，該製劑係能預防或降低IL-11R α 的表現之反義寡核苷酸。在一些具體例中，該能預防或降低IL-11R α 的表現之反義寡核苷酸係靶向IL-11R α 的siRNA，其包含序列辨識編號：16、17、18或19的序列。

【0041】 於本文提供的任何的具體例中，該介白素11受體可以為或包含IL-11R α 。

【0042】 於本文提供的任何的具體例中，該腎損傷可以為急性腎損傷(AKI)、腎毒性、藥物誘發的腎損傷(DIKI)、急性腎衰竭、急性腎病、慢性腎病、腎損壞、小管壞死、急性小管壞死及自體免疫腎損傷中之一者。

【0043】 於本文提供的任何的具體例中，該製劑可在腎損傷的肇因例如投予或消費腎毒性醫藥或暴露於腎損傷的物理、機械、化學或環境來源，之前、聯合或之後予以投予。

【0044】 於一些具體例中，本文的製劑、用途及方法係提供用於治療及/或預防藥物誘發的腎損傷(DIKI)。DIKI可以為內在及/或特質腎損傷。於任何的具體例中，本文的製劑、用途及方法可以提供用於治療及/或預防順鉑誘發的腎損傷及/或順鉑誘發的腎毒性。

【0045】 於一些具體例中，本文的製劑、用途及方法可以提供用於治療及/或預防局部缺血誘發的腎損傷(IIKI)或局部缺血誘發的急性腎損傷。

【0046】 於本文提供的任何具體例中，該與腎損傷有關聯的障礙、疾病或病況可以為一病理上牽涉腎損傷的一疾病、障礙或病況。該病理可包括可能為近端及/或遠端的小管上皮細胞損壞及/或TECs轉化為間質細胞樣表現型。

【0047】 於任何的具體例中，該方法包含投予該製劑給介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現可能向上調節的一個體。

【0048】 於任何的具體例中，該方法可包含投予該製劑給介白素11(IL-11)或一介白素11之受體(IL-11R)表現已經判定為向上調節的一個體。

【0049】 在一些具體例中，該方法包含判定該個體的介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現是否是向上調節的且投予該製劑給介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現向上調節的一個體。

【0050】 亦提供一種判定用一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑之該治療或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之適合性的一個體之方法，該方法包含選擇性地於活體外判定該個體的介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現是否是向上調節的。

【0051】 亦提供一種挑選用一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑之該治療或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之一個體的方法，該方法包含選擇性地於活體外判定該個體的介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現是否是向上調節的。

【0052】 於一個態樣中，提供一種診斷一個體的腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，或發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險之方法，該方法包含選擇性地於活體外判定從該個體獲得的一樣本內的介白素11(IL-11)或IL-11之受體(IL-11R)之向上調節。在一些具體例中，該診斷方法為一種證實疑似患有腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之一個體的腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況。在一些具體例中，一種診斷方法及/或一種證實一診斷的方法包含挑選用一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑治療的該個體。

【0053】 亦提供一種針對有或疑似患有腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之一個體提供一預後的方法，該方法包含選擇性地於活體外判定從該個體獲得的一樣本內的介白素11(IL-11)或IL-11之受體(IL-11R)是否是向上調節的，以及根據該判定，提供針對用一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑的治療之該個體的預後。在一些具體例中，一種提供一預後的方

法包含挑選一個體，該個體經判定為針對用一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑之治療有向上調節的介白素11(IL-11)或IL-11之受體(IL-11R)表現。

【0054】於另一個態樣中，提供一種診斷腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況或發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險之方法，該方法包含選擇性地於活體外判定該個體內一或多種遺傳因子，該一或多種遺傳因子可預測IL-11或IL-11之受體表現之向上調節或IL-11媒介的訊息傳導之向上調節。在一些具體例中，該方法包含挑選該個體供用於用一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑的治療。

【0055】亦提供一種針對有或疑似患有腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之一個體提供一預後的方法，該方法包含選擇性地於活體外判定該個體內一或多種遺傳因子，該一或多種遺傳因子可預測IL-11或IL-11之受體表現之向上調節或IL-11媒介的訊息傳導之向上調節。

說明

【0056】對於有效的預防及治療腎損傷，特別是急性腎損傷有持續的需求。

【0057】已有報導細胞介素IL-11對局部缺血-再灌注損傷後的急性腎損傷有保護效應(同前之Lee等人乙文)以及已有報導IL-11於人類小管上皮細胞和小鼠腎臟受異氟烷的化學損壞時是向上調節且保護性的(同前之Ham等人乙文)。

【0058】然而，相比之下，本發明人已經發現抑制IL-11媒介的訊息傳導對防護小管上皮細胞是有效的，允許其等增殖且從常見的急性腎損傷病因因素之損壞恢復過來。雖然不希望受理論束縛，但本發明人相信抑制IL-11能夠透過預防或降低SNAIL之表現使小管上皮細胞增殖而導致腎組織再生及恢復。

介白素11及IL-11之受體

【0059】介白素11(IL-11)，亦稱為脂肪生成抑制因子，為多效性細胞介素及細胞介素之IL-6家族之一成員，IL-6家族包括IL-6、IL-11、IL-27、IL-31、抑

瘤素、白血病抑制因子(LIF)、心營養素-1(CT-1)、心營養素樣細胞介素(CLC)、睫狀神經營養因子(CNTF)及促神經生長素(NP-1)。

【0060】 介白素11(IL-11)表現於多種間質細胞類型中。IL-11基因組序列已定位至染色體19上及染色體7之著絲粒區上，且以典型訊息勝肽轉錄以確保有效率地從細胞分泌出來。位於其啟動子序列內的IL-11之活化劑蛋白錯合物(complex)，cJun/AP-1，對於IL-11之基礎轉錄調節為關鍵的(Du and Williams., Blood 1997, Vol 89: 3897-3908)。人類IL-11的不成熟形式係一種199個胺基酸的多肽，而IL-11的成熟形式編碼一種具178個胺基酸殘基的蛋白(Garbers and Scheller., Biol. Chem. 2013 ; 394(9):1145-1161)。可以 UniProt 寄存編號 P20809(P20809.1 GI:124294；序列辨識編號：1)取得人類IL-11胺基酸序列。亦可商購取得重組型人類IL-11(奧普瑞白介素(oprelvekin))。亦已進行來自其他物種的IL-11之選殖與定序，包括來自小鼠、大鼠、豬、牛、數種硬骨魚物種及靈長類動物者。

【0061】 在本說明書中，「IL-11」係指來自任何物種的IL-11及包括來自任何物種之IL-11的同功型、片段、變異體或同源物。在較佳具體例中，物種為人類(智人(Homo sapiens))。IL-11的同功型、片段、變異體或同源物可選擇性地特徵在於其與來自一特定物種如人類之不成熟或成熟IL-11的胺基酸序列有至少為70%，較佳為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之一者的胺基酸序列同一性。IL-11的同功型、片段、變異體或同源物可選擇性地特徵在於與IL-11R α (較佳來自同一物種)結合及在表現IL-11R α 與gp130的細胞中刺激訊息傳導之能力(如Curtis等人之Blood, 1997, 90(11)；或Karpovich等人之Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80乙文中所述)。IL-11片段可具有任何長度(以胺基酸數目計)，雖然可選擇性地為成熟IL-11長度之至少25%及其最大長度可為成熟IL-11長度之50%、75%、80%、85%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之一者。IL-11片段可具有10個胺基酸的最小長度，及可為15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或195個胺基酸中之一者的最大長度。

【0062】 IL-11係經由普遍表現的醣蛋白130(gp130；亦稱作醣蛋白130、IL-6ST、IL-6- β 或CD130)的同質二聚體訊息傳導。Gp130係一種跨膜蛋白，其形成第I型細胞介素受體與IL-6受體家族的一個次單元。特異性係經由一個別的介白素受體次單元 α (IL-11R α)獲得，其並未直接參與訊息傳導，但起初細胞介素與 α -受體的結合事件導致最終與gp130的錯合物形成。

【0063】 人類gp130(包括22個胺基酸之訊息胜肽)為918個胺基酸的蛋白，且成熟形式為866個胺基酸，其包含597個胺基酸的細胞外域、22個胺基酸的跨膜域及277個胺基酸的細胞內域。該蛋白之細胞外域包含gp130之細胞介素結合模組(CBM)。gp130之CBM包含gp130之Ig樣域D1及纖維接合素(fibronectin)-III型域D2及D3。人類gp130之胺基酸序列可以UniProt寄存編號P40189-1(序列辨識編號：2)獲得。

【0064】 人類IL-11R α 係一種422個胺基酸的多肽(UniProt Q14626；序列辨識編號：3)及與鼠類IL-11R α 共有約85%核苷酸及胺基酸序列同一性。已報導有二種IL-11R α 同功型，其等不同之處在於細胞質域(Du and Williams, 同前)。IL-11受體 α 鏈(IL-11R α)與IL-6受體 α 鏈(IL-6R α)共有許多結構與功能相似性。細胞外域所顯示的胺基酸同一性為24%，其包括特徵性的保留型Trp-Ser-X-Trp-Ser(WSXWS)模體(motif)在內。短的細胞質域(34個胺基酸)缺少JAK/STAT訊息傳導途徑活化作用所需的盒1及2區。

【0065】 已定位出鼠類IL-11受體結合位址及辨識出三個位址-位址I、II及III。藉由在位址II區的取代作用及藉由在位址III區的取代作用而減少與gp130的

結合作用。位址III的突變體顯示並無可偵測出的促效劑活性及具有IL-11R α 拮抗劑活性(Cytokine Inhibitors第八章；Gennaro Ciliberto及Rocco Savino編輯，Marcel Dekker, Inc. 2001)。

【0066】 在本說明書中，IL-11受體(IL-11R)係指能與IL-11結合的一種多肽或多肽錯合物。在一些具體例中，IL-11受體能與IL-11結合及在表現該受體的細胞中誘導訊息傳導。

【0067】 IL-11受體可來自任何物種及包括來自任何物種的IL-11受體之同功型、片段、變異體或同源物。於較佳具體例中，該物種係人類(智人)。

【0068】 在一些具體例中，IL-11受體可為IL-11R α 。在一些具體例中，IL-11之受體可為包含IL-11R α 之多肽錯合物。在一些具體例中，IL-11受體可為包含IL-11R α 及gp130之多肽錯合物。在一些具體例中，IL-11受體可為IL-11結合的gp130或包含IL-11結合的gp130之錯合物。

【0069】 IL-11R α 的同功型、片段、變異體或同源物可選擇性地特徵在於其與來自一特定物種如人類之IL-11R α 的胺基酸序列有至少為70%，較佳為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%中之一者的胺基酸序列同一性。IL-11R α 的同功型、片段、變異體或同源物可選擇性地特徵在於與IL-11(較佳來自同一物種)結合及在表現IL-11R α 與gp130的細胞中刺激訊息傳導之能力(如於Curtis等人之Blood, 1997, 90(11)或Karpovich等人之Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80乙文中所述)。IL-11受體片段可具有任何長度(以胺基酸數目計)，雖然可選擇性地為成熟IL-11R α 長度之至少25%及其最大長度可為成熟IL-11R α 長度之50%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中之一者。IL-11受體片段的片段可具有10個胺基酸的最小長度，及可為15、20、25、30、40、50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、400或415個胺基酸中之一者。

的最大長度。

IL-11訊息傳導

【0070】 IL-11係以低親和力(K_d 約10 nmol/L)結合IL-11R α ，且此等結合伙伴之間的交互作用單獨不足以傳導生物訊息。產生能夠訊息傳導之高親和力受體(K_d 約400至800 pmol/L)需要共表現IL-11R α 及gp130(Curtis等人之Blood 1997；90 (11):4403-12；Hilton等人，EMBO J 13:4765, 1994；Nandurkar等人，Oncogene 12:585, 1996)。IL-11與細胞表面IL-11R α 之結合誘導異質二聚合、酪胺酸磷酸化、gp130之活化及下游訊息傳導，其主要經由有絲分裂促進劑活化蛋白激酶(MAPK)級聯及Janus激酶/訊息傳導子及轉錄(Jak/STAT)路徑活化子(Garbers and Scheller，同前)。

【0071】 原則上，一種可溶性IL-11R α 亦可與IL-11形成具生物活性的可溶性錯合物(Pflanz等人，1999 FEBS Lett, 450, 117-122)而導致IL-11可能在一些情況下類似於IL-6，具有在與細胞表面gp130結合之前，先與可溶性IL-11R α 結合之可能性(Garbers and Scheller，同前)。Curtis等人(Blood 1997 Dec 1；90 (11):4403-12)述及一種可溶性鼠類IL-11受體 α 鏈(sIL-11R)之表現及檢視了在表現gp130的細胞中之訊息傳導。於存在gp130而非跨膜IL-11R時，sIL-11R媒介M1白血病細胞的IL-11依賴性分化作用與Ba/F3細胞的增殖作用以及包括gp130、STAT3及SHP2的磷酸化在內之早期細胞內事件，與通過跨膜IL-11R的訊息傳導作用類似。最近已證實，經由細胞膜結合型gp130之訊息傳導活化作用係藉由IL-11與可溶性IL-11R α 結合(Lokau等人，2016 Cell Reports 14, 1761–1773)。這種所謂的IL-11反式訊息傳導可能對疾病的致病機轉非常重要，但尚未研究其於人類疾病的作用。在較佳具體例中，抑制IL-11媒介的訊息傳導係藉由干擾IL-11媒介的順式訊息傳導來實現。

【0072】 如本文所用，「IL-11反式訊息傳導」用於指由結合至IL-11R α 之

IL-11與gp130之結合所觸發的訊息傳導。IL-11可能與IL-11R α 結合為一種非共價錯合物。在IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130結合之後發生訊息傳導的細胞中，gp130係膜結合型及為該細胞所表現。在一些具體例中，IL-11R α 可為一種可溶性IL-11R α 。在一些具體例中，該可溶性IL-11R α 係IL-11R α 的一種可溶性(分泌性)同功型(如缺少一跨膜域)。在一些具體例中，該可溶性IL-11R α 係細胞膜結合型IL-11R α 的細胞外域之蛋白水解裂解所釋出的產物。在一些具體例中，IL-11R α 可為細胞膜結合型，而經由gp130的訊息傳導可藉由與細胞膜結合型IL-11R α 結合之IL-11的結合作用而引發，稱為「IL-11順式訊息傳導」。

【0073】業已證明IL-11媒介的訊息傳導可刺激造血及血小板生成、刺激破骨細胞活性、刺激神經生成、抑制脂肪生成、降低促發炎細胞介素表現、調節胞外基質(ECM)代謝且媒介胃腸上皮細胞之正常生長控制(Du and Williams，同前)。

【0074】仍不清楚介白素11(IL-11)之生理作用。IL-11與造血細胞之活化及血小板產生密切相關。業已證明IL-11對移植體抗宿主病、發炎性關節炎及發炎性腸道疾病起保護作用，導致IL-11被認為是抗發炎性細胞介素(Putoczki and Ernst, J Leukoc Biol 2010, 88(6):1109-1117)。然而，據建議IL-11為促炎性以及抗炎性、促血管生成且對於贅瘤形成為重要的。最近的研究業已表明於小鼠關節炎模式及癌症內的病毒誘發發炎期間容易偵測到IL-11，暗示病理的刺激能誘導IL-11的表現。IL-11也與贅瘤性胃腸上皮內腫瘤促進標靶基因之Stat3依賴性活化有關聯(Putoczki and Ernst，同前)。

【0075】如本文所用，「IL-11訊息傳導」及「IL-11媒介的訊息傳導」係指由IL-11或其具有成熟IL-11分子功能之片段與IL-11之受體的結合所媒介的訊息傳導。將會明瞭「IL-11訊息傳導」及「IL-11媒介的訊息傳導」係指由IL-11/其功能片段，例如通過與IL-11之受體結合所起始的訊息傳導。「訊息傳導

(signalling)」也指訊息傳導(signal transduction)及掌管細胞活性之其他細胞過程。

腎損傷

【0076】 本發明之態樣係有關於腎損傷，特別是急性腎損傷(AKI；也被稱為急性腎衰竭)及/或腎損傷，例如AKI之診斷、治療及預防。

【0077】 於此，「腎損傷」係指損壞腎臟、腎組織及/或一種或多種腎細胞。損壞細胞/組織/器官可能由於傷害細胞/組織/器官導致，例如化學或物理處理/經歷導致。在一些具體例中腎損傷可由化學傷害引起，例如在藥物誘發的腎損傷的情況下，例如順鉑誘發的腎損傷。在一些具體例中腎損傷可由物理傷害引起，例如在腎損傷作為擠壓之結果，或在腎損傷作為對腎組織之手術損壞之結果出現的情況下，其可於例如治療疾病及/或腎移植之手術期間出現(例如腎損傷可具有醫源性原因)。在一些具體例中腎損傷可能由例如由於局部缺血之低氧引起，或可由再灌注造成。在一些具體例中腎損傷可能由感染、對感染之免疫反應、癌症及/或自體免疫引起。損壞可能為可逆或不可逆的。

【0078】 在一些具體例中，腎損傷包含損壞一或二個腎臟。在一些具體例中，腎損傷包含損壞腎囊、腎皮質、腎髓質、腎乳突、腎錐體、腎柱、腎盞、腎小盞、腎大盞、門、腎盂、輸尿管、腎動脈及腎靜脈中的一者或多者。在一些具體例中，腎損傷包含損壞腎上皮細胞、小管上皮細胞、近端小管上皮細胞、遠端小管上皮細胞、腎壁細胞、足細胞、亨耳氏環管細段細胞(a loop of Henle thin segment cell)、厚升枝細胞、集合管主細胞、集合管間細胞及間質腎細胞中的一者或多者。在一些具體例中，腎損傷包含損壞腎上皮細胞，例如小管上皮細胞，如近端小管上皮細胞。

【0079】 損壞細胞/組織/器官可能特徵為細胞/組織/器官的結構及/或功能改變。舉例而言，損壞細胞/組織/器官可能特徵為細胞/組織/器官正常功能的關聯值位準降低，及/或細胞/組織/器官損害的功能關聯值增加。作為說明，損壞腎

臟/腎組織/腎細胞可能特徵為正在經歷腎損壞的個體之尿排出量降低，及/或正在經歷腎損壞的個體之血清肌酸位準增加。損壞細胞/組織/器官可能特徵為細胞死亡，例如損壞的器官/組織的細胞死亡。細胞死亡可由細胞凋亡(即計畫性細胞死亡)或壞死(由於損壞引起的過早細胞死亡)造成。

【0080】如本文所用，「急性腎損傷」一般係指腎功能突然的惡化。急性腎損傷可能特徵為血清肌酸酐快速增加及/或尿排出量快速降低。

【0081】急性腎損傷可依據以下來定義及分期：Summary of Recommendation Statements of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) group, Kidney International Supplements (2012) 2, 8-12(該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料)。

【0082】在一些具體例中，急性腎損傷係定義為：(i)血清肌酸於48小時期間內增加達 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l)；(ii)血清肌酸增加至 $\geq$ 於之前7天內已知或假定已發生的基線之1.5倍；或(iii) < 0.5 ml/kg/h的尿量歷時6小時。

【0083】在一些具體例中，急性腎損傷可以為第1、2或3期急性腎損傷。第1期急性腎損傷可定義為：(i)血清肌酸增加至基線的1.5–1.9倍，(ii)血清肌酸增加至 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l)，或(iii) < 0.5 ml/kg/h的尿量歷時6-12小時。第2期急性腎損傷可定義為：(i)血清肌酸增加至基線的2.0–2.9倍，或(ii) < 0.5 ml/kg/h的尿量歷時 ≥ 12 小時。第3期急性腎損傷可定義為：(i)血清肌酸增加至基線的 ≥ 3.0 倍，(ii)血清肌酸增加至 ≥ 4.0 mg/dl(≥ 353.6 μ mol/l)，(iii)起始腎臟替代療法，(iv) < 18 年的患者，eGFR減少至 < 1.73 m²為35 ml/min；(v) < 0.3 ml/kg/h的尿量歷時 ≥ 24 小時，或(vi)無尿歷時 ≥ 12 小時。

【0084】腎損傷可能特徵為損壞小管上皮細胞(TECs)及/或TECs轉化為上皮至間質細胞樣表現型(亦即EMT)。TEC轉化為間質細胞樣表現型可特徵為例如降低的E-鈣黏蛋白之表現、增加的SNAIL之表現及/或增加的ACTA2表現。

【0085】 腎損傷可具有任何原因，實例包括由機械(亦即物理)損壞或損傷、化學損壞或損傷、局部缺血或遺傳素因造成之腎損傷。該原因或損壞通常將導致受損的腎功能，其可能會引起腎衰竭。

【0086】 機械損壞或損傷可包括對個體、腎臟、TECs或足細胞之物理損傷。其亦包括例如泌尿道之小管阻塞/堵塞。

【0087】 化學損壞或損傷可由投予給個體、個體吸收或攝入的藥物、醫藥、毒素、草本或膳食補充劑或其他化學製劑導致。在一些具體例中，化學損壞為投予此一製劑以治療不出現於腎臟中或是於腎臟及一或多種其他組織二者內都有出現的疾病或病況之副作用。在一些具體例中，化學損壞為一種向個體投予以便預防或治療癌症之化學治療劑投予的副作用。在一些具體例中，腎損傷為藥物誘發的腎損傷或藥物誘發的急性腎損傷。在一些具體例中，例如泌尿道之小管阻塞/堵塞可能由於投予某些化學製劑而產生如磺醯胺、胺甲喋呤、環鳥糞核苷(acyclovir)、二伸乙甘醇、氨苯蝶啶(triamterene)。

【0088】 局部缺血損壞可由達腎臟之血流減少引起，該減少可由多種因素導致，諸如例如歸因於敗血症、失血或手術之低血壓，或向個體投予治療另一疾病、障礙或病況之化學製劑例如醫藥或藥物之效應。由局部缺血導致之腎損傷可為局部缺血誘發的腎損傷或局部缺血誘發的急性腎損傷。由擠壓損傷導致之腎損傷可為局部缺血誘發的腎損傷伴隨血管收縮或可由小管管型(cast)機械因素或循環因子例如肌紅蛋白之毒性效應導致。

【0089】 在一些具體例中腎損傷，其可為AKI，係特徵為對腎臟之小管上皮細胞(TECs)，亦即腎小管上皮細胞之損壞，其在一些情況下可包括或導致該等細胞之死亡。TECs可為近端或遠端，其二者均可能在AKI中受損，腎臟腎小球中之足細胞亦有此可能。對TECs之損壞亦可為任何類型之損壞、損傷或傷害，例如如上文所描述者，此可為機械、化學或局部缺血損壞。對TECs之損壞為腎

損傷、尤其AKI之常見致病因素。TECs之增殖提供腎功能恢復及回復之機轉，而TECs未能增殖會導致疾病發展及進展，例如導致慢性腎病及腎衰竭。亦可能發生足細胞前體增殖以回復腎小球功能，但並不像TECs增殖般充分描述。

【0090】 在一些具體例中腎損傷為或特徵為腎毒性。當使用於本文中，腎毒性係指對腎臟之毒性。毒性例如於本文中使用时又指損壞。腎毒性可作為某些物質對腎功能之毒性作用的結果產生，且因此可視為化學損壞或損傷之結果。如同化學損壞或損傷，腎毒性也可能為投予製劑以治療不出現於腎臟中或是於腎臟及一或多種其他組織二者內都有出現的疾病或病況之副作用。在一些具體例中，腎毒性可為一種向個體投予以便預防或治療癌症之化學治療劑投予的副作用。因此，腎毒性可為藥物誘發的腎損傷或藥物誘發的急性腎損傷的形式。

【0091】 如上所述，藥物誘發的腎損傷、藥物誘發的急性腎損傷或藥物誘發的腎毒性可能出現為投予一藥物或醫藥的副作用，該藥物或醫藥打算要治療腎臟以外的組織或於腎臟內或二者內發生的一疾病、障礙或病況。已知許多藥物會表現出此等副作用，其等可能取決於要治療的病況、要治療的個體、劑量數量、劑量攝生法或投予模式，以及治療前個體表現出的部分腎衰竭程度。舉例而言，下列製劑已經全部都經報導為具有誘發的腎損傷的可能：利尿劑、β阻斷劑、血管擴張劑、ACE抑制劑、胺基苷類抗生素(如建它黴素(gentamicin))、雙性殺黴素B(amphotercicin B)、順鉑、NSAIDs(如阿司匹靈、伊布洛芬、待克菲那(diclofenac))、環孢靈(ciclosporin)、鋰鹽、環磷醯胺(cyclophosphamide)、磺醯胺、胺甲喋呤、環鳥糞核苷、二伸乙甘醇、氨苯蝶啶、β-內醯胺抗生素、萬古黴素(vancomycin)、利福平(rifampicin)、塞普沙辛(ciprofloxacin)、悅擬停(ranitidine)、希美替定(cimetidine)、服樂泄麥(furosemide)、噻嗪類(thiazides)、苯妥英(phenytoin)。藥物誘發的腎損傷可選擇性地不是葉酸誘發的腎損傷。

【0092】 在一些具體例中，一藥物誘發的腎損傷、藥物誘發的急性腎損傷或藥物誘發的腎毒性可能出現為一種打算要治療或預防個體的癌症之化學治療劑投予的副作用。化學治療劑之實例包括烷化劑例如順鉑、卡鉑(carboplatin)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、異環磷醯胺(ifosfamide)；嘌呤或嘧啶抗代謝劑例如硫唑嘌呤(azathiopurine)或巯嘌呤(mercaptopurine)；生物鹼(alkaloid)及萜類，諸如長春花生物鹼(vinca alkaloid)(諸如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、紫杉烷(taxanes)諸如紫杉醇(paclitaxel)(Taxol™)、多烯紫杉醇(docetaxel)；拓撲異構酶抑制劑諸如第I型拓撲異構酶抑制劑喜樹鹼(camptothecin)伊立替康(irinotecan)及拓撲替康(topotecan)，或是第II型拓撲異構酶抑制劑安吡啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)、依託泊苷磷酸鹽(etoposide phosphate)、替尼泊苷(teniposide)；抗腫瘤抗生素(如蒽環類(anthracycline)抗生素)諸如放線菌素(dactinomycin)、多柔比星(doxorubicin)(阿德力黴素™(Adriamycin™))、表柔比星(epirubicin)、博萊黴素(bleomycin)、雷帕黴素(rapamycin)；抗體基的製劑，諸如抗-VEGF、抗-TNF α 、抗-IL-2、抗GpIIb/IIIa、抗-CD-52、抗-CD20、抗-RSV、抗-HER2/neu(erbB2)、抗-TNF受體、抗-EGFR抗體、單株抗體或抗體片段，實例包括：西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、英夫利昔單抗(infliximab)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝伐單抗(bevacizumab)(癌思停®(Avastin®))、阿昔單抗(abciximab)、達利珠單抗(daclizumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)(莫須瘤®(Mabthera®))、帕利珠單抗(palivizumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、依那西普(etanercept)、阿達木單抗(adalimumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)；及EGFR抑制劑諸如厄洛替尼(erlotinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、吉菲替尼(gefitinib)。

【0093】 在一些較佳的具體例中，本發明係關於診斷、治療及/或預防順鉑誘發的腎損傷。此可包括順鉑誘發的急性腎損傷或順鉑誘發的腎毒性。順鉑(二氯二胺基鉑；*SP-4-2*-二胺二氯鉑(II))為一化學治療劑，其廣泛用於治療一系列癌症包括頭頸部癌、乳癌、肺癌、睪丸癌、卵巢癌、腦癌及膀胱癌，且廣泛確認會引起腎損傷及官能不良，包括小管損壞及壞死(例如Oh等人，*Electrolyte Blood Press* 2014 Dec; 12(2): 55-65；PA Arunkumar等人，*Asian Pac J Trop Biomed* 2012 Aug 2(8): 640-644)。其他鉑基的化學治療劑亦導致腎損壞。

【0094】 雖然公認具有腎損傷之個體亦可能存在具有可分離病因之疾病病況或為腎損傷的繼發效應之腎臟纖維化，但在一些具體例中，所診斷、治療或預防之腎損傷不為腎臟之纖維化，例如腎纖維化。在一些具體例中，個體不具有纖維化。在一些具體例中，TEC損壞係在沒有纖維化的情況下發生。在一些具體例中，纖維化與AKI分別地(例如AKI繼發地)出現，例如由於TECs之不完全再生。在一些具體例中，個體內損壞的TECs不為促纖維化TECs。在一些具體例中，纖維化不出現。

能抑制IL-11作用之製劑

【0095】 本發明之態樣涉及IL-11媒介的訊息傳導之抑制。

【0096】 於本文中，「抑制」係指相對於對照條件之降低、減少或減輕。舉例而言，一種能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑對IL-11作用的抑制係指在該製劑不存在下及/或在適當的對照製劑存在下，IL-11媒介的訊息傳導之範圍/程度的降低、減少或減輕。

【0097】 抑制在本文中亦可指中和作用或拮抗作用。亦即，一種能抑制IL-11媒介的訊息傳導(例如由IL-11或包含IL-11之錯合物媒介的交互作用、訊息傳導或其他活性)之製劑可稱為關於相關功能或過程之「中和」或「拮抗」製劑。舉例而言，能夠抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑可稱為能夠中和IL-11媒介的訊

息傳導的製劑，或可稱為IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑。

【0098】 IL-11的訊息傳導途徑提供多種抑制IL-11訊息傳導之途徑。一種製劑能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑可能是因為例如透過抑制一或多種因子的作用，該一或多種因子的作用涉及通過IL-11之受體的訊息傳導或為通過IL-11之受體的訊息傳導必須的。

【0099】 舉例而言，抑制IL-11的訊息傳導可藉由干擾IL-11(或包含IL-11之錯合物，例如IL-11及IL-11R α 之錯合物)及IL-11之受體(如IL-11R α 、包含IL-11R α 之受體錯合物、gp130或包含IL-11R α 及gp130之受體錯合物)之間的交互作用來實現。在一些具體例中，抑制IL-11媒介的訊息傳導係藉由抑制例如IL-11、IL-11R α 及gp130的一或多者之基因或蛋白表現來實現。

【0100】 於具體例中，抑制IL-11媒介的訊息傳導係藉由干擾IL-11媒介的順式訊息傳導但不干擾IL-11媒介的反式訊息傳導來實現，例如抑制IL-11媒介的訊息傳導係藉由抑制涉及膜結合型IL-11R α 之gp130媒介的順式錯合物來實現。於具體例中，抑制IL-11媒介的訊息傳導係藉由干擾IL-11媒介的反式訊息傳導但不干擾IL-11媒介的順式訊息傳導來實現，即抑制IL-11媒介的訊息傳導係藉由抑制gp130媒介的反式訊息傳導錯合物，如結合可溶性IL-11R α 的IL-11或結合可溶性IL-6R的IL-6來實現。於具體例中，抑制IL-11媒介的訊息傳導係藉由干擾IL-11媒介的順式訊息傳導及IL-11媒介的反式訊息傳導來實現。可使用如本文所描述的任何製劑來抑制IL-11媒介的順式及/或反式訊息傳導。

【0101】 在其他的實例中，抑制IL-11的訊息傳導可藉由干擾IL-11/IL-11R α /gp130下游的訊息傳導途徑來實現。亦即，在一些具體例中，抑制/拮抗IL-11媒介的訊息傳導包含抑制通過IL-11/IL-11受體錯合物訊息傳導的下游之訊息傳導途徑/過程/因子。

【0102】 在一些具體例中，抑制/拮抗IL-11媒介的訊息傳導包含抑制通過由

IL-11/IL-11受體錯合物所活化的細胞內訊息傳導途徑之訊息傳導。在一些具體例中，抑制/拮抗IL-11媒介的訊息傳導包含抑制由於通過IL-11/IL-11受體錯合物的訊息傳導而表現/活性向上調節的一或多種因子。

【0103】 在一些具體例中，本發明的方法使用能抑制JAK/STAT的訊息傳導之製劑。在一些具體例中，能抑制JAK/STAT的訊息傳導之製劑為能抑制JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B及/或STAT6的作用之製劑。舉例而言，製劑可為能抑制JAK/STAT蛋白之活化、抑制JAK或STAT蛋白與細胞表面受體如IL-11R α 或gp130之交互作用、抑制JAK蛋白之磷酸化、抑制JAK及STAT蛋白之間的交互作用、抑制STAT蛋白之磷酸化、抑制STAT蛋白之二聚合、抑制STAT蛋白轉位至細胞核、抑制STAT蛋白與DNA之結合，及/或促進JAK及/或STAT蛋白之降解。在一些具體例中，JAK/STAT抑制劑係選自於索利替尼(Ruxolitinib)(捷可衛/捷可衛(Jakafi/Jakavi)；Incyte)、托法替尼(Tofacitinib) (捷抑炎/捷抑炎(Xeljanz/Jakvinus)；NIH/Pfizer)、奧拉替尼(Oclacitinib) (安癢快(Apoquel))、巴瑞替尼(Baricitinib) (愛滅炎(Olumiant)；Incyte/Eli Lilly)、非可替尼(Filgotinib) (G-146034/GLPG-0634；Galapagos NV)、鹽酸巴多昔芬(Gandotinib) (LY-2784544；Eli Lilly)、來他替尼(Lestaurtinib) (CEP-701；Teva)、莫美洛替尼(Momelotinib) (GS-0387/CYT-387；Gilead Sciences)、帕克替尼(Pacritinib) (SB1518；CTI)、PF-04965842(Pfizer)、烏帕替尼(Upadacitinib) (ABT-494；AbbVie)、吡西替尼(Peficitinib) (ASP015K/JNJ-54781532；Astellas)、菲達替尼(Fedratinib) (SAR302503；Celgene)、葫蘆素I(Cucurbitacin I) (JSI-124)及CHZ868。

【0104】 在一些具體例中，本發明的方法使用能抑制MAPK/ERK的訊息傳導之製劑。在一些具體例中，能抑制MAPK/ERK的訊息傳導之製劑能抑制GRB2的作用、抑制RAF激酶的作用、抑制MEK蛋白之作用、抑制

MAP3K/MAP2K/MAPK 及/或Myc之活化，及/或抑制STAT蛋白之磷酸化。在一些具體例中，能抑制ERK的訊息傳導之製劑能抑制ERK p42/44。在一些具體例中，ERK抑制劑係選自於SCH772984、SC1、VX-11e、DEL-22379、索拉非尼(Sorafenib)(蕾莎瓦(Nexavar); Bayer/Onyx)、SB590885、PLX4720、XL281、RAF265(Novartis)、恩考芬尼(encorafenib)(LGX818/Braftovi; Array BioPharma)、達拉菲尼(dabrafenib)(泰伏樂(Tafinlar); GSK)、威羅菲尼(vemurafenib)(日沛樂(Zelboraf); Roche)、考比替尼(cobimetinib)(可泰利(Cotellic); Roche)、CI-1040、PD0325901、比米替尼(Binimetinib)(MEK162/MEKTOVI; Array BioPharma)、司美替尼(selumetinib)(AZD6244; Array/AstraZeneca)及曲美替尼(Trametinib)(GSK1120212/麥欣霓(Mekinist); Novartis)。在一些具體例中，本發明的方法使用能抑制c-Jun N末端激酶(JNK)的訊息傳導/活性之製劑。在一些具體例中，能抑制JNK的訊息傳導/活性之製劑係能抑制JNK(如JNK1、JNK2)之作用及/或磷酸化。在一些具體例中，JNK抑制劑係選自於SP600125、CEP 1347、TCS JNK 6o、c-JUN肽、SU3327、AEG 3482、TCS JNK 5a、BI78D3、IQ3、SR3576、IQ1S、JIP-1 (153-163)及CC401二鹽酸鹽。

【0105】 Widjaja等人，bioRxiv (2019) 830018證實NOX4表現及活性係藉由通過IL-11/IL-11R α /gp130的訊息傳導而向上調節。NOX4為NADPH氧化酶，及活性含氧物(ROS)的來源。於有肝細胞特異性IL-11表現之基因轉殖小鼠內的Nox4表現是向上調節的，且以IL-11刺激初級人類肝細胞會向上調節NOX4的表現。

【0106】 在一些具體例中，本發明使用能抑制NOX4表現(基因或蛋白表現)或功能之製劑。在一些具體例中，本發明使用能抑制IL-11媒介的NOX4表現/功能之向上調節之製劑。能抑制NOX4表現或功能之製劑於本文中可稱為NOX4抑制劑。舉例而言，NOX4抑制劑可以能夠降低NOX4表現(如基因及/或蛋白表現)、降低編碼NOX4之RNA位準、降低NOX4蛋白之位準、及/或降低NOX4活性之位

準(如降低NOX4媒介的NADPH氧化酶活性及/或NOX4媒介的ROS生產)。

【0107】 NOX4抑制劑包括NOX4結合分子及能降低NOX4表現的分子。NOX4結合抑制劑包括表現為NOX4功能拮抗劑之NOX4的交互作用伙伴之胜肽/核酸適配體、抗體(及抗體片段)及片段，以及NOX4之小分子抑制劑。能降低NOX4表現的分子包括NOX4之反義RNA(例如siRNA、shRNA)。在一些具體例中，NOX4抑制劑係選自於Altenhofer等人，Antioxid Redox Signal. (2015) 23(5): 406–427或Augsbuerger等人，Redox Biol. (2019) 26: 101272內所述之NOX4抑制劑，例如GKT137831。

結合製劑

【0108】 在一些具體例中，能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑可結合IL-11。在一些具體例中，能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑可結合IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)。此等製劑之結合可藉由降低/預防IL-11結合IL-11之受體的能力來抑制IL-11媒介的訊息傳導，藉此抑制下游之訊息傳導。此等製劑之結合可藉由降低/預防IL-11結合IL-11之受體，例如IL-11R α 及/或gp130的能力來抑制IL-11媒介的順式及/或反式訊息傳導，藉此抑制下游之訊息傳導。製劑可結合反式訊息傳導錯合物如IL-11及可溶性IL-11R α 且抑制gp130媒介的訊息傳導。

【0109】 能結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體之製劑可為任何一種，但在一些具體例中該製劑可為一抗體、其之一抗原結合片段、一多肽、一胜肽、一核酸、一寡核苷酸、一適配體或一小分子。該製劑可提供呈單離或純化的形式，或可以調配成一藥學組成物或藥劑。

抗體及抗原結合片段

【0110】 在一些具體例中，能結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的製劑為一抗體或其之抗原結合片段。在一些具體例中，能結合IL-11/包含IL-11

之錯合物或IL-11之受體的製劑為一多肽，例如一誘餌受體分子。在一些具體例中，能結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的製劑可為一適配體。

【0111】 在一些具體例中，能結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體之製劑為一抗體或其之抗原結合片段。「抗體」係按其廣義來使用於本文中且包含單株抗體、多株抗體、單特異性及多特異性抗體(如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其等展現與相關的標靶分子之結合。

【0112】 鑑於當今單株抗體科技的相關技術，已可針對大部分的抗原製備抗體。抗原結合部分可為一抗體的一部分(例如一種Fab片段)或為一合成抗體片段(例如一單鏈Fv片段[ScFv])。可藉由已知技術製備所選抗原的單株抗體，例如在"Monoclonal Antibodies: A manual of techniques ", H Zola (CRC Press, 1988)及在"Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications ", J G R Hurrell (CRC Press, 1982)中所揭露者。Neuberger 等人(1988, 8th International Biotechnology Symposium第2部，792-799)曾論及嵌合抗體。單株抗體(mAbs)特別適合在本發明的方法中使用，且係特異地靶向一抗原上的單一表位之抗體的同質群體。

【0113】 多株抗體亦可在本發明的方法中使用。單特異性多株抗體係較佳的。適合的多株抗體可使用本技藝熟知的方法來製備。

【0114】 亦可使用/提供抗體的抗原結合片段，諸如Fab與Fab2片段，正如可使用/提供基因工程處理的抗體與抗體片段。抗體的可變異重鏈域(VH)與可變異輕鏈(VL)域係涉及抗原之辨識，這項事實最初由早期的蛋白酶消化實驗所發現。進一步的確認係來自嚙齒動物抗體的「人化」。可將嚙齒動物來源的可變異域與人類來源的恆定域融合，而使得所產生的抗體保有嚙齒動物親本抗體的抗原特異性(Morrison等人之(1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 6851-6855)。

【0115】 如本揭露內容之抗體及抗原結合片段包含能與相關的標靶分子

(即IL-11/包含IL-11之錯合物/IL-11之受體)結合之抗體的互補決定區(CDRs)。

【0116】 能結合IL-11之抗體包括譬如例如於Bockhorn等人之*Nat. Commun.* (2013) 4(0):1393內所用的單株小鼠抗人類IL-11抗體殖株#22626;目錄號MAB218 (R&D Systems, MN, USA)、殖株6D9A(Abbiotec)、殖株KT8(Abbiotec)、殖株M3103F11(BioLegend)、殖株1F1(Abnova Corporation)、殖株3C6(Abnova Corporation)、殖株GF1(LifeSpan Biosciences)、殖株13455(Source BioScience)、11h3/19.6.1(Hermann 等人, *Arthritis Rheum.* (1998) 41(8):1388-97)、AB-218-NA(R&D Systems)、X203(Ng等人, *Sci Transl Med.* (2019) 11(511) pii: eaaw1237, 其也被發佈為Ng等人, “IL-11 is a therapeutic target in idiopathic pulmonary fibrosis.” *bioRxiv* 336537; doi: <https://doi.org/10.1101/336537>)及US 2009/0202533 A1、WO 99/59608 A2、WO 2018/109174 A2及WO 2019/238882 A1內揭露的抗IL-11抗體。

【0117】 特別地，抗IL-11抗體殖株22626(亦稱為MAB218)業已例如於Schaefer等人, *Nature* (2017) 552(7683):110–115內證明為IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑。單株抗體11h3/19.6.1於Hermann等人, *Arthritis Rheum.* (1998) 41(8):1388-97內係揭露為中和性抗IL-11 IgG1。來自R&D Systems的AB-218-NA，例如於McCoy等人, *BMC Cancer* (2013) 13:16所用的，為中和性抗IL-11抗體的另一個實例。WO 2018/109174 A2及WO 2019/238882 A1揭露IL-11媒介的訊息傳導之還另外的例示性抗IL-11抗體拮抗劑。於Ng等人, “IL-11 is a therapeutic target in idiopathic pulmonary fibrosis.” *bioRxiv* 336537; doi: <https://doi.org/10.1101/336537>及WO 2019/238882 A1內揭露的X203(亦稱為Enx203)為IL-11媒介的訊息傳導之抗IL-11抗體拮抗劑，且包含如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：92的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號：22)及如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：94的VL區域(本揭露內容之序列辨識

編號：23)。WO 2019/238882 A1內揭露X203的人化版本，其包括hEnx203，其包含如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：117的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號：30)及如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：122的VL區域(本揭露內容之序列辨識編號：31)。Enx108A為IL-11媒介的訊息傳導之抗IL-11抗體拮抗劑的另一個實例，且包含如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：8的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號：26)及如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：20的VL區域(本揭露內容之序列辨識編號：27)。

【0118】能結合IL-11R α 之抗體包括譬如單株抗體殖株025(Sino Biological)、殖株EPR5446(Abcam)、殖株473143(R & D Systems)、殖株8E2、8D10及8E4以及US 2014/0219919 A1內所述的8E2之親和力成熟的變異體、Blanc等人(*J. Immunol Methods*. 2000 Jul 31 ; 241(1-2) ; 43-59)內所述的單株抗體、X209(Widjaja等人, *Gastroenterology* (2019) 157(3):777-792, 其也被發佈為Widjaja等人, “IL-11 neutralising therapies target hepatic stellate cell-induced liver inflammation and fibrosis in NASH.” bioRxiv 470062; doi: <https://doi.org/10.1101/470062>) WO 2014121325 A1及US 2013/0302277 A1內揭露的抗體，以及US 2009/0202533 A1、WO 99/59608 A2、WO 2018/109170 A2及WO 2019/238884 A1內揭露的抗IL-11R α 抗體。

【0119】特別地，抗IL-11R α 抗體殖株473143(亦稱為MAB1977)業已例如於Schaefer等人, *Nature* (2017) 552(7683):110–115內證明為IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑。US 2014/0219919 A1提供抗人類IL-11R α 抗體殖株8E2、8D10及8E4的序列，以及揭露其等拮抗IL-11媒介的訊息傳導之能力—參見例如US 2014/0219919 A1之[0489]至[0490]。而且US 2014/0219919 A1還提供殖株8E2額外的62種親和力成熟的變異體之序列資訊，揭露其等中的61種會拮抗IL-11媒介的訊息傳導—參見US 2014/0219919 A1之表3。WO 2018/109170 A2及WO

2019/238884 A1揭露IL-11媒介的訊息傳導之還另外的例示性抗IL-11R α 抗體拮抗劑。於Widjaja等人, “IL-11 neutralising therapies target hepatic stellate cell-induced liver inflammation and fibrosis in NASH.” bioRxiv 470062; doi: <https://doi.org/10.1101/470062> 及 WO 2019/238884 A1 內揭露的 X209(亦稱為 Enx209) 為IL-11媒介的訊息傳導之抗IL-11R α 抗體拮抗劑, 且包含如WO 2019/238884 A1之序列辨識編號: 7的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號: 24) 及如WO 2019/238884 A1之序列辨識編號: 14的VL區域(本揭露內容之序列辨識編號: 25)。WO 2019/238884 A1內揭露X209的人化版本, 其包括hEnx209, 其包含如WO 2019/238884 A1之序列辨識編號: 11的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號: 32)及如WO 2019/238884 A1之序列辨識編號: 17的VL區域(本揭露內容之序列辨識編號: 33)。

【0120】熟悉此藝者很清楚用於生產適合於一特定物種/個體內治療用途的抗體之技術。舉例而言, 用於生產適合於人類內治療用途的抗體之程序係描述於Park and Smolen *Advances in Protein Chemistry* (2001) 56: 369-421內(該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料)。

【0121】對一特定標靶蛋白(如IL-11或IL-11R α)的抗體可以在模式物種(如嚙齒動物、兔類動物)內產生, 以及後續經工程處理俾以改良其等於一特定物種/個體內治療用途的適合性。舉例而言, 藉由免疫模式物種而產生的單株抗體之一或多個胺基酸能予以取代以達成更相似於人類生殖系列免疫球蛋白序列的抗體序列(藉此降低用該抗體治療的人類個體內之抗異種基因的抗體免疫反應的可能)。抗體可變異域的修飾可集中在框架區域俾以保留抗體互補位(paratope)。抗體人化為抗體技術技藝例行的實施, 以及於例如Almagro and Fransson, *Frontiers in Bioscience* (2008) 13:1619-1633, Safdari 等人, *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* (2013) 29(2): 175-186及Lo 等人, *Microbiology Spectrum*

(2014) 2(1)內有評論，其等全體係以其等之全體藉此併入以作為參考資料。可以藉由在表現人類免疫球蛋白基因之基因轉殖模式物種內產生一特定標靶蛋白(如IL-11或IL-11R α)的抗體，以使得此等動物內產生的抗體為全人類的來規避人化的需求(描述於例如Brüggemann等人，Arch Immunol Ther Exp (Warsz) (2015) 63(2):101-108內，該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料)。

【0122】 亦可使用噬菌體展示技術來辨識對一特定標靶蛋白(如IL-11或IL-11R α)的抗體，且為熟悉此藝者熟知的。噬菌體展示於辨識對人類標靶蛋白之全人類抗體的用途於例如Hoogenboom, Nat. Biotechnol. (2005) 23, 1105-1116及Chan等人，International Immunology (2014) 26(12): 649-657內有評論，其等係以其等之全體藉此併入以作為參考資料。

【0123】 該抗體/片段可為抑制或降低IL-11生物活性之拮抗劑抗體/片段。該抗體/片段可為中和IL-11生物效應之中和性抗體，例如其經由IL-11受體而刺激生產性訊息傳導之能力。中和活性可藉由中和T11小鼠漿細胞瘤細胞株內IL-11誘發的增殖之能力來測量(Nordan, R. P.等人之(1987) *J. Immunol.* 139:813)。

【0124】 IL-11-或IL-11R α 結合抗體能例如使用US 2014/0219919 A1或Blanc等人(*J. Immunol Methods.* 2000 Jul 31 ; 241(1-2) ; 43-59內所述的分析來評估拮抗IL-11媒介的訊息傳導之能力。簡言之，能於活體外評估IL-11-及IL-11R α 結合抗體回應來自合適物種之IL-11的刺激而抑制來自合適物種之表現IL-11R α 及gp130的Ba/F3細胞的增殖能力。任擇地，在用TGF β 1刺激纖維母細胞之後能藉由評估 α SMA表現，於活體外分析IL-11-及IL-11R α 結合抗體抑制纖維母細胞向肌纖維母細胞轉化之能力(如例如於WO 2018/109174 A2(實施例6)及WO 2018/109170 A2(實施例6)，Ng等人，Sci Transl Med. (2019) 11(511) pii: eaaw1237及Widjaja等人，Gastroenterology (2019) 157(3):777-792內所述)。

【0125】 抗體通常包含六個CDRs；三者於輕鏈可變異區域(VL)：

LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3，以及三者於重鏈可變異區域(VH)：HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3。六個CDRs一起定義抗體之互補位，其為抗體與標靶分子結合的一部分。VH區域和VL區域包含框架區域(FRs)於各CDR的任一方，其提供 CDRs 之架構。從 N 端至 C 端，VH 區域包含下列結構：N 端 (term)-[HC-FR1]-[HC-CDR1]-[HC-FR2]-[HC-CDR2]-[HC-FR3]-[HC-CDR3]-[HC-FR4]-C 端；且 VL 區域包含下列結構：N 端-[LC-FR1]-[LC-CDR1]-[LC-FR2]-[LC-CDR2]-[LC-FR3]-[LC-CDR3]-[LC-FR4]-C 端。

【0126】有幾種不同的定義抗體CDRs之規範，諸如於Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991), Chothia等人，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)中所述的該等，以及VBASE2，如Retter等人，*Nucl. Acids Res.* (2005) 33 (suppl 1): D671-D674中所述。本文所述之抗體的VH區域及VL區域之CDRs及FRs係依據Kabat系統來定義。

【0127】在一些具體例中，如本揭露內容之抗體或其抗原結合片段係衍生自特異性結合IL-11的抗體(例如Enx108A、Enx203或hEnx203)。在一些具體例中，如本揭露內容之抗體或其抗原結合片段係衍生自特異性結合IL-11R α 的抗體(例如Enx209或hEnx209)。

【0128】如本揭露內容之抗體或其抗原結合片段較佳抑制IL-11媒介的訊息傳導。此抗體/抗原結合片段可描述為IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑，及/或可描述為具有中和IL-11媒介的訊息傳導之能力。

【0129】在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一結合IL-11之抗體的CDRs。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含本文所述之IL-11-結合抗體之CDRs，之CDRs或所衍生的CDRs(例如Enx108A、Enx203或hEnx203)。

【0130】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入下列CDRs之
VH區域：

(1)

具有序列辨識編號：34的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：35的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：36的胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一
或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0131】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入下列CDRs之
VL區域：

(2)

具有序列辨識編號：37的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：38的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：39的胺基酸序列之LC-CDR3，

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一
或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0132】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入下列CDRs之
VH區域：

(3)

具有序列辨識編號：40的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：42的胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一
或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0133】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入下列CDRs之VL區域：

(4)

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：44的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之LC-CDR3，

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者之一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0134】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入如(1)之CDRs的VH區域及一納入如(2)之CDRs的VL區域。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入如(3)之CDRs的VH區域及一納入如(4)之CDRs的VL區域。

【0135】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一結合IL-11之抗體的VH區域及VL區域。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含本文所述之IL-11-結合抗體之VH區域及VL區域，之VH區域及VL區域或所衍生的VH區域及VL區域(例如Enx108A、Enx203或hEnx203)。

【0136】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：26有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：27有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VH區域及一VL區域，該VH區域包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與

序列辨識編號：26有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性，以及該VL區域包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：27有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0137】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：22有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：23有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VH區域及一VL區域，該VH區域包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：22有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性，以及該VL包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：23有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0138】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：30有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：31有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一VH區域及一VL區域，該VH區域包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：30有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性，以及該VL區域包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：31有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0139】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一結合IL-11R α 之抗體的CDRs。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含本文所述之IL-11R α -結合抗體之CDRs，之CDRs或所衍生的CDRs(例如Enx209或hEnx209)。

【0140】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入下列CDRs之VH區域：

(5)

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：47的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0141】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入下列CDRs之

VL區域：

(6)

具有序列辨識編號：49的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：50的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：51的胺基酸序列之LC-CDR3，

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者之一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0142】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一納入如(5)之CDRs的VH區域及一納入如(6)之CDRs的VL區域。

【0143】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一結合IL-11R α 之抗體的VH區域及VL區域。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含本文所述之IL-11R α -結合抗體之VH區域及VL區域，之VH區域及VL區域或所衍生的VH區域及VL區域(例如Enx209或hEnx209)。

【0144】 在如本發明之一參考胺基酸序列的一或更多個胺基酸(例如本文所述之一CDR序列、VH區域序列或VL區域序列)係由另一個胺基酸取代的具體例中，該等取代可以為舉例而言如下表之保留式取代。在一些具體例中，中間欄位同一塊內的胺基酸為經取代的。在一些具體例中，最右邊的欄位同一行的胺基酸為經取代的：

脂肪族的	非極性	G A P
		I L V
	極性-不帶電的	C S T M
		N Q
	極性-帶電的	D E
		K R
芳香族的		H F W Y

【0145】 在一些具體例中，取代可以為功能上保留型。亦即，在一些具體

例中包含該取代的抗體/片段的一或更多種功能性質(如標靶結合)相對於等效未經取代的分子，可能不受該取代影響(或可能不實質影響)。

【0146】 在一些具體例中，相對於參考VH區域或VL區域序列之取代可集中於VH區域或VL區域序列之一特定區域或多個區域。舉例而言，相比於參考VH區域或VL區域序列之變異可集中於一或多個框架區域(FR1、FR2、FR3及/或FR4)。

【0147】 如本揭露內容之抗體及抗原結合片段可經設計且使用能與相關的標靶分子結合之單株抗體(mAbs)的序列來製備。亦可使用/提供抗體之抗原結合區域，諸如單鏈可變異片段(scFv)、Fab及Fab2片段。「抗原結合區域」或「抗原結合片段」是抗體的任何片段，其能與該特定抗體特異的標靶結合。

【0148】 在一些具體例中，該抗體/片段包含一種能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的抗體之VL及VH區域。一種抗體之抗原結合區域的VL及VH區域一起構成Fv區域。在一些具體例中，該抗體/片段包含一種能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的抗體之Fv區域或其所組成。該Fv區域可表現為，例如由撓性寡肽共價鍵聯的VH及VL區域之一單鏈。因此，抗體/片段可包含一scFv或其所組成，該scFv包含一種能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的抗體之VL及VH區域。

【0149】 一種抗體之抗原結合區域的VL及輕鏈恆定(CL)區域以及VH區域及重鏈恆定1(CH1)區域一起構成Fab區域。在一些具體例中，該抗體/片段包含一種能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的抗體之Fab區域或其所組成。

【0150】 在一些具體例中，抗體/片段包含能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的整個抗體或其所組成。「整個抗體」係指一種抗體其具有與一免疫球蛋白(Ig)實質相似的結構之結構。不同種類的免疫球蛋白及其等之結

構係描述於舉例而言 Schroeder and Cavacini J Allergy Clin Immunol. (2010) 125(202): S41-S52內，該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料。G類型的免疫球蛋白(即IgG)為約150 kDa醣蛋白，其包含二重鏈及二輕鏈。從N-至C-端，重鏈包含一VH接著為包含三個恆定域(CH1、CH2及CH3)之重鏈恆定區域，以及同樣地輕鏈包含一VL接著一CL。免疫球蛋白取決於重鏈而可以分類為IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM。輕鏈可以為卡帕(kappa) (κ)或拉目達(lambda) (λ)。

【0151】 在一些具體例中，本揭露內容之抗體/抗原結合片段包含一種免疫球蛋白重鏈恆定序列。在一些具體例中，一種免疫球蛋白重鏈恆定序列可以是一種人類免疫球蛋白重鏈恆定序列。在一些具體例中，該免疫球蛋白重鏈恆定序列為，或衍生自IgG(如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM之重鏈恆定序列，例如人類IgG(如hIgG1、hIgG2、hIgG3、hIgG4)、hIgA(如hIgA1、hIgA2)、hIgD、hIgE或hIgM之重鏈恆定序列。在一些該免疫球蛋白重鏈恆定序列為或衍生自人類IgG1異型(如G1m1、G1m2、G1m3或G1m17)之重鏈恆定序列。

【0152】 在一些具體例中，該免疫球蛋白重鏈恆定序列為或衍生自人類免疫球蛋白G 1恆定(IGHG1; UniProt: P01857-1, v1)之恆定區域序列。在一些具體例中，該免疫球蛋白重鏈恆定序列為，或衍生自人類免疫球蛋白G 1恆定(IGHG1; UniProt: P01857-1, v1)之恆定區域序列，其包含取代K214R、D356E及L358M(即G1m3異型)。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：52有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0153】 在一些具體例中，該免疫球蛋白重鏈恆定序列為或衍生自人類免

疫球蛋白G 4恆定(IGHG4; UniProt: P01861, v1)之恆定區域序列。在一些具體例中，該免疫球蛋白重鏈恆定序列為，或衍生自人類免疫球蛋白G 4恆定(IGHG4; UniProt: P01861, v1)之恆定區域序列，其包含取代S241P及/或L248E。S241P突變為鉸鏈穩定化，而L248E突變進一步降低IgG4之已經很低的ADCC效應子功能(Davies and Sutton, Immunol Rev. 2015 Nov; 268(1):139–159；Angal等人之Mol Immunol. 1993 Jan;30(1):105-8)。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：53有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0154】 在一些具體例中，本揭露內容之抗體/抗原結合片段包含免疫球蛋白輕鏈恆定序列。在一些具體例中，一免疫球蛋白輕鏈恆定序列可以為人類免疫球蛋白輕鏈恆定序列。在一些具體例中，該免疫球蛋白輕鏈恆定序列為或衍生自卡帕(κ)或拉目達(λ)輕鏈，例如人類免疫球蛋白卡帕恆定(IGKC; C κ ; UniProt: P01834-1, v2)，或人類免疫球蛋白拉目達恆定(IGLC; C λ)，例如IGLC1(UniProt: P0CG04-1, v1)、IGLC2(UniProt: P0DOY2-1, v1)、IGLC3(UniProt: P0DOY3-1, v1)、IGLC6(UniProt: P0CF74-1, v1)或IGLC7(UniProt: A0M8Q6-1, v3)。

【0155】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一免疫球蛋白輕鏈恆定序列。在一些具體例中，該免疫球蛋白輕鏈恆定序列為或衍生自人類免疫球蛋白卡帕恆定(IGKC; C κ ; UniProt: P01834-1, v2; 序列辨識編號：90)。在一些具體例中，該免疫球蛋白輕鏈恆定序列為人類免疫球蛋白拉目達恆定(IGLC; C λ)，例如IGLC1、IGLC2、IGLC3、IGLC6或IGLC7。在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：54有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：55有至少70%的序列同一性，更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0156】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含：(i)一包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成之多肽，該胺基酸序列與序列辨識編號：28有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性，以及(ii)一包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成之多肽，該胺基酸序列與序列辨識編號：29有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0157】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含：(i)一包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成之多肽，該胺基酸序列與序列辨識編號：56有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性，以及(ii)一包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成之多肽，該胺基酸序列與序列辨識編號：57有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0158】 在一些具體例中，該抗體/抗原結合片段包含：(i)一包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成之多肽，該胺基酸序列與序列辨識編號：58有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性，以及(ii)一包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成之多肽，該胺基酸序列與序列辨識編號：59有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0159】 Fab、Fv、ScFv及dAb抗體片段全部都能在大腸桿菌內表現並從大腸桿菌分泌出，因而方便生產大量的該片段。

【0160】 整個抗體與F(ab')₂片段係「二價」。吾等藉由「二價」一詞來指該抗體與F(ab')₂片段具有二個抗原結合位址。相比之下，Fab、Fv、ScFv及dAb片段係單價，僅具有一個抗原結合位址。能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的合成抗體亦可使用本技藝熟知的噬菌體展示技術來製造。

【0161】 可藉由一種親和力成熟方法來生產抗體，其中所產生的經修飾的抗體與未經修飾的親本抗體相比，抗體對於抗原的親和力有改良。可藉由本技藝已知的程序生產親和力成熟的抗體，如Marks等人，*Rio/Technology* 10:779-783 (1992)；Barbas等人之*Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier等人之*Gene* 169:147-155 (1995)；Yelton等人之*J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)；Jackson等人，*J. Immunol.* 154(7):3310-3319 (1995)；及Hawkins等人，*J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)。

【0162】 抗體/片段包括例如由二個不同的抗體之二個不同的片段組成之雙特異性抗體，使得該雙特異性抗體結合二類的抗原。該雙特異性抗體包含如本文所述之一種能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的抗體/片段。該抗體可含對第二抗原有親和力的不同片段，第二抗原可為任何所欲的抗原。製備雙特異性抗體的技術為本技藝熟知的，例如參見Mueller, D等人(2010 *Biodrugs* 24 (2): 89–98)，Wozniak-Knopp G等人(2010 *Protein Eng Des* 23 (4): 289–297)，及Baeuerle, PA等人(2009 *Cancer Res* 69 (12): 4941–4944)。雙特異性抗體及雙特異性抗原結合片段可按任何適宜的形式提供，諸如於Kontermann MAbs 2012, 4(2): 182-197內所述的該等格式，該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料。舉例而言，雙特異性抗體或雙特異性抗原結合片段可為一種雙特異性抗

體複合物(conjugate) (例如IgG2、F(ab')₂或CovX-Body)、雙特異性IgG或似IgG分子(例如IgG、scFv4-Ig、IgG-scFv、scFv-IgG、DVD-Ig、IgG-sVD、sVD-IgG、二合一-IgG、mAb2、或Tandemab共同輕鏈(common LC))、不對稱雙特異性IgG或似IgG分子(例如kih IgG、kih IgG共同輕鏈、CrossMab、kih IgG-scFab、mAb-Fv、電荷對或種子小體(SEED-body))、小型雙特異性抗體分子(例如雙價抗體(Diabody)(Db)、dsDb、DART、scDb、tandAbs、串連(tandem)scFv(taFv)、串連dAb/VHH、三鏈(triple body)、三頭(triple head)、Fab-scFv或F(ab')₂-scFv₂)、雙特異性Fc及CH₃融合蛋白(例如taFv-Fc、二(雙價抗體)(Di-diabody)、scDb-CH₃、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、scFv-kih-Fc或scFv-kih-CH₃)、或雙特異性融合蛋白(例如scFv₂-白蛋白、scDb-白蛋白、taFv-毒素、DNL-Fab3、DNL-Fab4-IgG、DNL-Fab4-IgG-細胞介素2)。尤其參見Kontermann MAbs 2012, 4(2): 182-19中之圖2。

【0163】 生產雙特異性抗體的方法包括例如，用可還原的雙硫或非可還原的硫醚鍵進行抗體或抗體片段之化學交聯作用，舉例而言如Segal and Bast, 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1–2.13.16內所述，該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料。舉例而言，可以使用N-琥珀醯亞胺-3-(-2-吡啶二硫代)-丙酸酯(SPDP)、經由鉸鏈區域SH-基團予以化學交聯諸如Fab片段，以創造雙硫鍵聯的雙特異性F(ab)₂異二聚體。

【0164】 其他生產雙特異性抗體的方法包括，諸如用聚乙二醇融合生產抗體的融合瘤，來生產能分泌雙特異性抗體的四源雜交瘤細胞(quadroma cell)，舉例而言如D. M. and Bast, B. J. 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1–2.13.16內所述。

【0165】 亦可以從諸如一種編碼抗原結合分子的多肽之核酸建構物予以表

現而重組地生產雙特異性抗體與雙特異性抗原結合片段，舉例而言如Antibody Engineering: Methods and Protocols，第二版(Humana Press, 2012)，於第40章: Production of Bispecific Antibodies: Diabodies and Tandem scFv (Hornig and Färber-Schwarz)，或法國，How to make bispecific antibodies, Methods Mol. Med. 2000；40:333-339之內所述。

【0166】舉例而言，可藉由分子選殖技術來製備一種編碼二種抗原結合域之輕及重鏈可變異域(即，能結合IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體的抗原結合域之輕及重鏈可變異域，以及能結合另一種標靶蛋白的抗原結合域之輕及重鏈可變異域)，且於抗原結合域之間包括編碼一合適的鏈接子或二聚合域之序列的DNA建構物。重組型雙特異性抗體之後能藉由於一合適的宿主細胞(諸如一種哺乳動物宿主細胞)內(諸如於活體外)表現建構物來生產，以及表現的重組型雙特異性抗體繼而能選擇性地予以純化。

誘餌受體

【0167】能結合IL-11或包含IL-11之錯合物的胜肽或多肽為基的製劑可以以IL-11受體，例如IL-11受體之IL-11結合片段為基。

【0168】在一些具體例中，該結合製劑可包含IL-11R α 鏈的IL-11結合片段，且較佳可為可溶性及/或排除跨膜域之一或多者或全體。在一些具體例中，該結合製劑可包含gp130的IL-11結合片段，且較佳可為可溶性及/或排除跨膜域之一或多者或全體。此等分子可描述為誘餌受體。此等製劑之結合可藉由降低/預防IL-11結合IL-11之受體例如IL-11R α 或gp130的能力來抑制IL-11媒介的順式及/或反式訊息傳導，藉此抑制下游之訊息傳導。

【0169】Curtis等人(*Blood* 1997 Dec 1；90 (11):4403-12)報導當於表現跨膜IL-11R及gp130的細胞上測試時，一種可溶性鼠類IL-11受體 α 鏈(sIL-11R)能拮抗IL-11活性。其等提議所觀察到的通過sIL-11R之IL-11拮抗作用係取決於已表現跨

膜IL-11R的細胞上的gp130分子極限數量。

【0170】 關於其他訊息傳導分子：受體對，例如VEGF及VEGF受體，使用可溶性誘餌受體作為抑制訊息傳導及治療性介入的基礎亦已有報導(De-Chao Yu 等人，Molecular Therapy (2012)；20 5, 938-947；Konner and Dupont Clin Colorectal Cancer 2004 Oct；4 Suppl 2:S81-5)。

【0171】 因此，在一些具體例中，一種結合製劑可為誘餌受體，例如IL-11及/或包含IL-11之錯合物的可溶性受體。據報導誘餌受體所提供之IL-11及/或包含IL-11之錯合物的競爭導致IL-11拮抗劑作用(Curtis 等人，同前)。WO 2017/103108 A1及WO 2018/109168 A1中亦描述誘餌IL-11受體，其等係以其等之全體藉此併入以作為參考資料。

【0172】 誘餌IL-11受體較佳與IL-11及/或包含IL-11之錯合物結合，以及藉此使得此等物種不能用於結合gp130、IL-11R α 及/或gp130:IL-11R α 受體。因此，其等幾乎以依那西普(etanercept)作用為TNF α 的誘餌受體同樣的方式，作用為IL-11及包含IL-11之錯合物的「誘餌」受體。IL-11媒介的訊息傳導與缺少誘餌受體的情況下的訊息傳導位準相比是降低的。

【0173】 誘餌IL-11受體較佳通過一或多種細胞介素結合模組(CBM)s而與IL-11結合。CBMs為或衍生自或同源於IL-11之天然存在的受體分子之CBMs。舉例而言，誘餌IL-11受體可包含一或多種CBMs或由其所組成，該一或多種CBMs係來自或衍生自或同源於gp130及/或IL-11R α 的CBM。

【0174】 在一些具體例中，一誘餌IL-11受體可包含一對應於gp130的細胞介素結合模組之胺基酸序列或由其所組成。在一些具體例中，一誘餌IL-11受體可包含一對應於IL-11R α 的細胞介素結合模組之胺基酸序列。於本文中，一種「對應於」一特定的胜肽/多肽的序列之參考區域或序列的胺基酸序列與該參考區域/序列的胺基酸序列，有至少60%，例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之一者的序列同一性。

【0175】 在一些具體例中，一誘餌受體可以能夠夠以例如至少100 μ M或更小，選擇性地為10 μ M或更小、1 μ M或更小、100nM或更小或大約1至100nM之一者的結合親和力與IL-11結合。在一些具體例中，一誘餌受體可包含IL-11結合域的全部或部分且可選擇性地缺少跨膜域的全部或部分。該誘餌受體可選擇性地融合一免疫球蛋白恆定域，例如IgG Fc區域。

抑制劑

【0176】 本發明預期能結合IL-11、包含IL-11之錯合物、IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物之一者或多者，及抑制IL-11媒介的訊息傳導的抑制劑分子之用途。

【0177】 在一些具體例中，該製劑為以IL-11為基的胜肽或多肽為基的結合製劑，例如IL-11的突變體、變異體或結合片段。合適的胜肽或多肽為基的製劑能以不會導致訊息傳導起始方式結合IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)，或其產生次最佳化的訊息傳導。此種IL-11突變體可作用為內生的IL-11之競爭性抑制劑。

【0178】 舉例而言，W147A為IL-11拮抗劑，其中胺基酸147從色胺酸突變成丙胺酸破壞了所謂的IL-11之「位址III」。此突變體能結合IL-11R α ，但gp130同質二聚體之銜接失敗，造成有效的阻斷IL-11訊息傳導(Underhill-Day等人，2003；*Endocrinology* 2003 Aug；144(8):3406-14)。Lee等人(*Am J respire Cell Mol Biol.* 2008 Dec；39(6):739-746)乙文也報導一種能特異地抑制IL-11與IL-11R α 結合之IL-11拮抗劑突變體(「突變蛋白」)的產生。WO 2009/052588 A1內亦描述IL-11突變蛋白。WO 2009/052588 A1內亦描述IL-11突變蛋白。

【0179】 Menkhorst等人(*Biology of Reproduction*，2009年五月1日vol.80 no.5 920-927)乙文描述一種聚乙二醇化IL-11拮抗劑PEGIL11A(CSL Limited, Parkvill,

Victoria, Australia)，其於雌性小鼠內有效的抑制IL-11的作用。

【0180】 Pasqualini等人之*Cancer* (2015) 121(14):2411-2421乙文描述一種能結合IL-11R α 之配體定向、擬肽藥物，骨轉移-靶向擬肽-11(BMTP-11)。

【0181】 在一些具體例中，一種能結合IL-11之受體的結合製劑可以IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物之一者的小分子抑制劑的形式提供。在一些具體例中，一種結合製劑可以IL-11或包含IL-11之錯合物的小分子抑制劑的形式提供，例如於Lay等人，*Int. J. Oncol.* (2012)；41(2): 759-764乙文內所述之IL-11抑制劑，該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料。

適配體

【0182】 在一些具體例中，能結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)的製劑為適配體。適配體，亦稱為核酸/胜肽配體，係特徵為以高特異性及高親和力結合標靶分子的能力之核酸或胜肽分子。迄今辨識的每種適配體幾乎都是非天然存在的分子。

【0183】 對一特定標靶(如IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體)的適配體可藉由配體指數增強系統進化技術(SELEXTM)方法或藉由發展SOMAmers(慢解離速率之經修飾的適配體) (Gold L等人之(2010) *PLoS ONE* 5(12):e15004)方法來辨識及/或生產。適配體及SELEX係描述於Tuerk and Gold, *Science* (1990) 249(4968):505-10，及WO 91/19813內。應用SELEX及SOMAmer技術包括譬如添加模擬胺基酸側鏈的官能基以擴增適配體的化學多樣性。因此可增強及辨識針對一標靶高親和力的適配體。

【0184】 適配體可以為DNA或RNA分子且可以為單股或雙股。適配體可以包含經化學修飾的核酸，舉例而言其中糖及/或磷酸及/或鹼基為經化學修飾的。此修飾可以改良適配體的穩定性或使適配體更耐降解且可以包括於核糖的2'位置處之修飾。

【0185】 適配體可以熟悉此藝者熟知的方法來合成。舉例而言，適配體可以，例如於固態撐體上化學合成。固相合成可以使用亞磷醯胺化學。簡言之，固態支撐的核苷酸係予以去三苯甲基化(detritylated)，接著用適當活化的核苷亞磷醯胺予以偶合來形成亞磷酸三酯鍵聯。然後可發生封蓋，接著用氧化劑，典型為碘來氧化亞磷酸三酯。繼而可重複該循環以總成適配體(例如，參見Sinha, N. D. ; Biernat, J. ; McManus, J. ; Köster, H. Nucleic Acids Res. 1984, 12, 4539 ; 及 Beaucage, S. L. ; Lyer, R. P. (1992). Tetrahedron 48 (12): 2223)。

【0186】 合適的核酸適配體可選擇性地具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40個核苷酸中之一者的最小長度。合適的核酸適配體可選擇性地具有20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80個核苷酸中之一者的最大長度。合適的核酸適配體可選擇性地具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80個核苷酸中之一者的長度。

【0187】 適配體可以為挑選或經工程處理以結合特異性標靶分子的胜肽。胜肽適配體及其等之生產與辨識方法於Reverdatto等人，*Curr Top Med Chem.* (2015) 15(12):1082-101內有評論，該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料。胜肽適配體可選擇性地具有2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸中之一者的

最小長度。胜肽適配體可選擇性地具有15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個胺基酸中之一者的最大長度。合適的胜肽適配體可選擇性地具有2-30、2-25、2-20、5-30、5-25或5-20個胺基酸中之一者的長度。

【0188】 適配體可具有落在nM或pM範圍內的 K_D 's，例如小於500nM、100nM、50nM、10nM、1nM、500pM、100pM中之一者。

IL-11結合製劑之性質

【0189】 如本發明之能結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體之製劑可展現下列性質之一者或多者：

- 特異性結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體；
- 以10 μ M或更小，較佳為 $\leq 5\mu\text{M}$ 、 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 500\text{nM}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 100\text{pM}$ 中之一者的KD結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體；
- 抑制IL-11與IL-11R α 之間的交互作用；
- 抑制IL-11與gp130之間的交互作用；
- 抑制IL-11與IL-11R α :gp130受體錯合物之間的交互作用；
- 抑制IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之間的交互作用。

【0190】 此等性質可藉由以合適的分析法內分析相關製劑來判定，其可能涉及該製劑與合適的對照製劑的性質比較。熟悉此藝者能識別用於特定分析之適當的對照條件。

【0191】 舉例而言，關於測試抗體/抗原結合片段與IL-11/包含IL-11之錯合物/IL-11之受體結合的能力之分析合適的陰性對照，可以是針對一非標靶蛋白的抗體/抗原結合片段(即對IL-11/包含IL-11之錯合物/IL-11之受體不是特異性的抗體/抗原結合片段)。合適的陽性對照可以是已知的、已驗證的(例如商購取得

的)IL-11-或IL-11受體結合抗體。對照可屬於要分析的假定存在的IL-11/包含IL-11之錯合物/IL-11受體-結合抗體/抗原結合片段同樣的同型，且可例如具有相同的恆定域。

【0192】 在一些具體例中，該製劑可以能夠特異地結合IL-11或包含IL-11之錯合物或IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)。一種特異地結合一特定標靶分子之製劑較佳以其與其他非標靶分子結合更大的親和力，及/或更長的持續時間與標靶結合。

【0193】 在一些具體例中，該製劑與IL-11或包含IL-11之錯合物結合的親和力，可高於與IL-6細胞介素家族之一或多個其他成員(如IL-6、白血病抑制因子(LIF)、抑瘤素M(OSM)、心營養素-1(CT-1)、睫狀神經營養因子(CNTF)及心營養素樣細胞介素(CLC))結合的親和力。在一些具體例中，該製劑與IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)結合的親和力，可高於與IL-6受體家族之一或多個其他成員結合的親和力。在一些具體例中，該製劑與IL-11R α 結合的親和力，可高於與IL-6R α 、白血病抑制因子受體(LIFR)、抑瘤素M受體(OSMR)、睫狀神經營養因子受體 α (CNTFR α)及似細胞介素受體因子1(CRLF1)中之一或多者結合的親和力。

【0194】 在一些具體例中，一結合製劑與一非標靶之結合程度係低於該製劑與標靶結合作用之約10%，如藉由ELISA、SPR、生物薄膜干涉技術(BLI)、微量熱泳技術(MST)或藉由放射性免疫分析(RIA)所測得。任擇地，結合特異性可反映在結合親和力上，其中該結合製劑係以比該結合製劑對另一非標靶分子的K_D更大至少0.1數量級數(即0.1 x 10ⁿ，n為表示數量級數的整數)之K_D與IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體結合。此選擇性地可為至少0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5或2.0中之一者。

【0195】 通常藉由一特定結合製劑的解離常數(K_D)來說明其對其標靶之結

合親和力。可藉由本技藝所知的方法測量結合親和力，諸如藉由ELISA、表面電漿共振(SPR；參見例如Hearty等人，*Methods Mol Biol* (2012) 907:411-442；或Rich等人，*Anal Biochem.* 2008 Feb 1；373(1):112-20)、生物薄膜干涉技術(參見例如Lad等人，(2015)*J Biomol Screen* 20(4): 498-507；或Concepcion等人，*Comb Chem High Throughput Screen.* 2009 Sep；12(8):791-800)、微量熱泳(MST)分析(參見例如Jerabek-Willemsen等人，*Assay Drug Dev Technol.* 2011 Aug；9(4): 342–353)，或藉由放射性標記抗原結合分析(RIA)。

【0196】 在一些具體例中，該製劑係以50 μM 或更小，較佳為 $\leq 10 \mu\text{M}$ 、 $\leq 5 \mu\text{M}$ 、 $\leq 4 \mu\text{M}$ 、 $\leq 3 \mu\text{M}$ 、 $\leq 2 \mu\text{M}$ 、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 500 \text{ nM}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 75 \text{ nM}$ 、 $\leq 50 \text{ nM}$ 、 $\leq 40 \text{ nM}$ 、 $\leq 30 \text{ nM}$ 、 $\leq 20 \text{ nM}$ 、 $\leq 15 \text{ nM}$ 、 $\leq 12.5 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 9 \text{ nM}$ 、 $\leq 8 \text{ nM}$ 、 $\leq 7 \text{ nM}$ 、 $\leq 6 \text{ nM}$ 、 $\leq 5 \text{ nM}$ 、 $\leq 4 \text{ nM}$ 、 $\leq 3 \text{ nM}$ 、 $\leq 2 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 500 \text{ pM}$ 、 $\leq 400 \text{ pM}$ 、 $\leq 300 \text{ pM}$ 、 $\leq 200 \text{ pM}$ 或 $\leq 100 \text{ pM}$ 中的一者之 K_D ，與IL-11或包含IL-11之錯合物或IL-11之受體結合。

【0197】 在一些具體例中，該製劑係以 $\text{EC}_{50}=10,000 \text{ ng/ml}$ 或更小(如藉由ELISA所測定)，較佳係下列各者中之一者的結合親和力與IL-11、包含IL-11之錯合物或IL-11之受體結合： $\leq 5,000 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 1000 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 900 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 800 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 700 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 600 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 500 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 400 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 300 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 200 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 100 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 90 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 80 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 70 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 60 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 50 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 40 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 30 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 20 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 15 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 10 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 7.5 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 5 \text{ ng/ml}$ 、 $\leq 2.5 \text{ ng/ml}$ 或 $\leq 1 \text{ ng/ml}$ 。此等ELISAs可以如於Antibody Engineering, vol. 1 (2nd Edn), Springer Protocols, Springer (2010)，第V部，pp657-665乙文中所述予以執行。

【0198】 在一些具體例中，該製劑係於一區域內與IL-11或包含IL-11之錯合物結合，該區域對結合IL-11或包含IL-11之錯合物的一受體，例如gp130或IL-11R α 是重要的，且藉此抑制IL-11或包含IL-11之錯合物與IL-11之受體之間的

交互作用及/或通過該受體的訊息傳導。在一些具體例中，該製劑係於一區域內與IL-11之受體結合，該區域對結合IL-11或包含IL-11之錯合物是重要的，且藉此抑制IL-11或包含IL-11之錯合物與IL-11之受體之間的交互作用及/或通過該受體的訊息傳導。

【0199】一特定結合製劑(如能結合IL-11/包含IL-11之錯合物或IL-11之受體之製劑)抑制二種蛋白之間交互作用的能力可以舉例而言於該結合製劑存在下，或交互作用伙伴的一或二者與該結合製劑孵育之後，藉由分析交互作用來判定。判定一特定結合製劑是否能抑制二種交互作用伙伴之間交互作用的適宜分析的一實例係競爭ELISA。

【0200】一種能抑制一特定交互作用(如IL-11與IL-11R α 之間或IL-11與gp130之間或IL-11與IL-11R α :gp130之間或IL-11:IL-11R α 與gp130之間的交互作用)之結合製劑係藉由在該結合製劑存在下，或交互作用伙伴的一或二者與該結合製劑孵育之後，觀察交互作用伙伴之間的交互作用位準之降低/減少而辨識出，其係相較於在該結合製劑不存在下(或在一適當的對照結合製劑存在下)的交互作用位準而言。可在活體外進行適宜的分析，如使用重組型交互作用伙伴或使用表現該等交互作用伙伴之細胞。該細胞可能因為內生性之故，或可能因為將核酸導入該細胞中而表現交互作用伙伴。就此等分析的目的而言，為偵測及/或測量交互作用之位準，交互作用伙伴中的一或二者及/或該結合製劑可用可偵測的一實體予以標記或與其一起使用。舉例而言，該製劑可用一放射性原子或一有色分子或一螢光分子或者即可藉由其他任何方式偵測之一分子予以標記。適宜的可偵測分子包括螢光蛋白、螢光素酶、酵素受質及放射性標記。該結合製劑可用一種可偵測的標記直接標記或可間接標記。舉例而言，該結合製劑可為未經標記的，且藉由自身經標記的另一結合製劑來偵測。任擇地，第二結合製劑可能已經結合其生物素且經標記的鏈黴抗生物素蛋白與生物素之結合可用

來間接標記第一結合製劑。

【0201】亦可藉由分析此交互作用的下游功能性結果，如IL-11媒介的訊息傳導，而判定一結合製劑對於二種結合作伙伴之間的交互作用之抑制能力。舉例而言，IL-11及IL-11R α :gp130之間或IL-11:IL-11R α 及gp130之間的交互作用之下游功能性結果可包括例如IL-11媒介的過程，或是例如膠原蛋白或IL-11之基因/蛋白表現。

【0202】IL-11或包含IL-11之錯合物與IL-11之受體之間的交互作用之抑制可使用³H-胸腺嘧啶嵌入及/或Ba/F3細胞增殖分析來分析，諸如例如於Curtis等人之*Blood*, 1997, 90(11)及Karpovich等人之*Mol. Hum. Reprod.* 2003 9(2): 75-80中所述之該等。Ba/F3細胞共表現IL-11R α 及gp130。

【0203】在一些具體例中，該結合製劑可以能夠抑制IL-11與IL-11R α 之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下(或在適當對照結合製劑存在下)的IL-11與IL-11R α 之間的交互作用位準的100%，例如99%或更小、95%或更小、90%或更小、85%或更小、75%或更小、70%或更小、65%或更小、60%或更小、55%或更小、50%或更小、45%或更小、40%或更小、35%或更小、30%或更小、25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小、5%或更小、或1%或更小之一者。在一些具體例中，該結合製劑可以能夠抑制IL-11與IL-11R α 之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下(或在適當對照結合製劑存在下)的IL-11與IL-11R α 之間的交互作用位準的1倍，例如 ≤ 0.99 倍、 ≤ 0.95 倍、 ≤ 0.9 倍、 ≤ 0.85 倍、 ≤ 0.8 倍、 ≤ 0.75 倍、 ≤ 0.7 倍、 ≤ 0.65 倍、 ≤ 0.6 倍、 ≤ 0.55 倍、 ≤ 0.5 倍、 ≤ 0.45 倍、 ≤ 0.4 倍、 ≤ 0.35 倍、 ≤ 0.3 倍、 ≤ 0.25 倍、 ≤ 0.2 倍、 ≤ 0.15 倍、 ≤ 0.1 倍之一者。

【0204】在一些具體例中，該結合製劑可以能夠抑制IL-11與gp130之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下(或在適當對照結合製劑存在下)的IL-11與gp130之間的交互作用位準的100%，例如99%或更小、95%或更小、90%或更

小、85%或更小、75%或更小、70%或更小、65%或更小、60%或更小、55%或更小、50%或更小、45%或更小、40%或更小、35%或更小、30%或更小、25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小、5%或更小、或1%或更小之一者。在一些具體例中，該結合製劑可以能夠抑制IL-11與gp130之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下(或在適當對照結合製劑存在下)的IL-11與gp130之間的交互作用位準的1倍，例如 ≤ 0.99 倍、 ≤ 0.95 倍、 ≤ 0.9 倍、 ≤ 0.85 倍、 ≤ 0.8 倍、 ≤ 0.75 倍、 ≤ 0.7 倍、 ≤ 0.65 倍、 ≤ 0.6 倍、 ≤ 0.55 倍、 ≤ 0.5 倍、 ≤ 0.45 倍、 ≤ 0.4 倍、 ≤ 0.35 倍、 ≤ 0.3 倍、 ≤ 0.25 倍、 ≤ 0.2 倍、 ≤ 0.15 倍、 ≤ 0.1 倍之一者。

【0205】 在一些具體例中，該結合製劑可以能夠抑制IL-11與IL-11R α :gp130之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下(或在適當對照結合製劑存在下)的IL-11與IL-11R α :gp130之間的交互作用位準的100%，例如99%或更小、95%或更小、90%或更小、85%或更小、75%或更小、70%或更小、65%或更小、60%或更小、55%或更小、50%或更小、45%或更小、40%或更小、35%或更小、30%或更小、25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小、5%或更小、或1%或更小之一者。在一些具體例中，該結合製劑可以能夠抑制IL-11與IL-11R α :gp130之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下(或在適當對照結合製劑存在下)的IL-11與IL-11R α :gp130之間的交互作用位準的1倍，例如 ≤ 0.99 倍、 ≤ 0.95 倍、 ≤ 0.9 倍、 ≤ 0.85 倍、 ≤ 0.8 倍、 ≤ 0.75 倍、 ≤ 0.7 倍、 ≤ 0.65 倍、 ≤ 0.6 倍、 ≤ 0.55 倍、 ≤ 0.5 倍、 ≤ 0.45 倍、 ≤ 0.4 倍、 ≤ 0.35 倍、 ≤ 0.3 倍、 ≤ 0.25 倍、 ≤ 0.2 倍、 ≤ 0.15 倍、 ≤ 0.1 倍之一者。

【0206】 在一些具體例中，該結合製劑可以能夠抑制IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下(或在適當對照結合製劑存在下)的IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之間的交互作用位準的100%，例如99%或更小、95%或更小、90%或更小、85%或更小、75%或更小、70%或更小、65%

或更小、60%或更小、55%或更小、50%或更小、45%或更小、40%或更小、35%或更小、30%或更小、25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小、5%或更小、或1%或更小之一者。在一些具體例中，該結合製劑能抑制IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之間的交互作用到小於在該結合製劑不存在下的IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之間的交互作用位準的1倍，例如 ≤ 0.99 倍、 ≤ 0.95 倍、 ≤ 0.9 倍、 ≤ 0.85 倍、 ≤ 0.8 倍、 ≤ 0.75 倍、 ≤ 0.7 倍、 ≤ 0.65 倍、 ≤ 0.6 倍、 ≤ 0.55 倍、 ≤ 0.5 倍、 ≤ 0.45 倍、 ≤ 0.4 倍、 ≤ 0.35 倍、 ≤ 0.3 倍、 ≤ 0.25 倍、 ≤ 0.2 倍、 ≤ 0.15 倍、 ≤ 0.1 倍之一者。

能降低IL-11或IL-11受體之表現的製劑

【0207】 於本發明的態樣中，能抑制IL-11媒介的訊息傳導之該製劑可以能夠預防或降低IL-11、IL-11R α 或gp130中之一或多者的表現。

【0208】 表現可為基因或蛋白表現，且可如本文所述或藉由熟悉此藝者熟知的本技藝方法來判定。可通過一個體的細胞/組織/器官/器官系統予以表現。

【0209】 適宜的製劑可為任何一種，但在一些具體例中，一種能預防或降低IL-11、IL-11R α 或gp130中之一或多者的表現之製劑可以為小分子或寡核苷酸。

【0210】 一種製劑能預防或降低IL-11、IL-11R α 或gp130中之一或多者的表現可能是因為例如透過抑制編碼IL-11、IL-11R α 或gp130的基因之轉錄、抑制編碼IL-11、IL-11R α 或gp130的RNA之轉錄後加工、降低編碼IL-11、IL-11R α 或gp130的RNA之穩定性、促進編碼IL-11、IL-11R α 或gp130的RNA之降解、抑制IL-11、IL-11R α 或gp130多肽的轉錄後加工、降低IL-11、IL-11R α 或gp130多肽的穩定性或促進IL-11、IL-11R α 或gp130多肽的降解。

【0211】 Taki等人之*Clin Exp Immunol* (1998) Apr ; 112(1): 133-138報告在用吲哚美辛(indomethacin)、地塞米松(Dexamethasone)或干擾素 γ (IFN γ)治療後的類風濕性滑膜細胞內IL-11的表現有降低。

【0212】 本發明預期反義核酸預防/降低IL-11、IL-11R α 或gp130的表現之用

途。在一些具體例中，一種能預防或降低IL-11、IL-11R α 或gp130的表現之製劑可由RNA干擾(RNAi)導致表現降低。

【0213】 在一些具體例中，該製劑可以為抑制性核酸，例如反義或小干擾RNA，其包括但不限於shRNA或siRNA。

【0214】 在一些具體例中，該抑制性核酸係以載體來提供。舉例而言，在一些具體例中，該製劑可以為編碼IL-11、IL-11R α 或gp130中之一或多者的shRNA之慢病毒載體。

【0215】 寡核苷酸分子，特別是RNA可用於調節基因表現。此等包括反義寡核苷酸、藉由小干擾RNA(siRNAs)之靶向的mRNAs降解、轉錄後基因靜默(PTGs)、藉由微小RNAs(micro-RNAs) (miRNAs)之發育調節的序列特異性mRNA轉譯壓制及靶向轉錄後基因靜默。

【0216】 一種反義寡核苷酸為一寡核苷酸，較佳為單股，其係由互補序列結合而靶向並結合一標靶寡核苷酸，例如mRNA。在標靶寡核苷酸為mRNA的情況下，反義與mRNA結合阻斷了mRNA之轉譯及基因產物表現。反義寡核苷酸可設計成結合意義基因組核酸並抑制標靶核苷酸序列之轉錄。

【0217】 鑒於已知的IL-11、IL-11R α 及gp130的核酸序列(例如可以下列GenBank登錄序號獲得的已知mRNA序列：BC012506.1 GI:15341754(人類IL-11)、BC134354.1 GI:126632002(小鼠IL-11)、AF347935.1 GI:13549072(大鼠IL-11)、NM_001142784.2 GI:391353394(人類IL-11R α)、NM_001163401.1 GI:254281268(小鼠IL-11R α)、NM_139116.1 GI:20806172(大鼠IL-11R α)、NM_001190981.1 GI:300244534(人類gp130)、NM_010560.3 GI:225007624(小鼠gp130)、NM_001008725.3 GI:300244570(大鼠gp130))寡核苷酸可設計成要壓制或靜默IL-11、IL-11R α 或gp130的表現。

【0218】 此等寡核苷酸可具有任何長度，但較佳為短的，例如小於100個核

苷酸，例如10-40個核苷酸或20-50個核苷酸，且可包含與對應長度的標靶寡核苷酸，例如IL-11、IL-11R α 或gp130的mRNA，之核苷酸序列有完全或幾乎互補(如80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互補)的一核苷酸序列。該核苷酸序列之互補區域可具有任何長度，但較佳為至少5個，且可選擇性地不超過50個核苷酸長，例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個核苷酸中之一者。

【0219】 壓制IL-11、IL-11R α 或gp130的表現較佳會導致一細胞/組織/器官/器官系統/個體表現的IL-11、IL-11R α 或gp130數量的減少。舉例而言，於一特定細胞內藉由投予合適的核酸來壓制IL-11、IL-11R α 或gp130會導致該細胞相對於未治療的細胞所表現的IL-11、IL-11R α 或gp130數量的減少。壓制可能是部分的。較佳的壓制程度為至少50%，更佳為至少60%、70%、80%、85%或90%中之一者。壓制位準介於90%及100%之間認為是表現或功能的「靜默」。

【0220】 已經證明了RNAi機制(RNAi machinery)及小RNAs於靶向異染色質錯合物及在特定染色體位點的表觀遺傳基因靜默之角色。雙股RNA(dsRNA)依賴性轉錄後靜默，亦稱為RNA干擾(RNAi)，為dsRNA錯合物在短時間內能為了靜默而靶向特定同源基因的現象。其作用為促進有序列同一性的mRNA之降解的訊息。20-nt siRNA通常對於誘發基因特異性靜默夠長，但對於要逃避宿主反應夠短。一些siRNA分子誘發的靜默可廣達90%靶向基因產物表現的減少。RNAi為基的治療已經進展至一些適應症之第I、II及III期臨床試驗(*Nature* 2009 Jan 22; 457(7228):426-433)。

【0221】 於本技藝中，此等RNA序列取決於其等之來源而稱為「短或小干擾RNAs」(siRNAs)或「微小(microRNAs)」(miRNAs)。二類序列都可藉由結合

互補RNAs而用於向下調節基因表現且觸發mRNA消去(RNAi)或阻止mRNA轉譯成蛋白。siRNA係通過長的雙股RNAs加工所衍生的且當在自然界發現時典型為外生性起源的。微小干擾RNAs(Micro-interfering RNAs) (miRNA)為內生地編碼小的非編碼RNAs，其係通過加工短髮夾所衍生。siRNA及miRNA二者都能在不須RNA裂解下抑制帶有部分互補標靶序列之mRNAs轉譯及降解帶有完全互補序列的mRNAs。

【0222】 siRNA配體典型為雙股且，為了使RNA媒介的標靶基因功能的向下調節之效用最佳化，較佳要挑選siRNA分子的長度以確保媒介辨識mRNA標靶之siRNA的RISC錯合物能正確辨識siRNA並使得siRNA夠短以降低宿主反應。

【0223】 miRNA配體典型為單股且具有部分互補的區域使該配體能形成髮夾。miRNAs為由DNA轉錄的RNA基因，但不轉譯成蛋白。編碼miRNA基因之DNA序列比miRNA更長。此DNA序列包括miRNA序列且接近反向互補物。當此DNA序列轉錄成單股RNA分子時，miRNA序列及其反向互補鹼基對形成部分雙股的RNA節段。John等人，*PLoS Biology*, 11(2), 1862-1879, 2004乙文內有討論微小RNA序列之設計。

【0224】 典型地，打算要模擬siRNA或miRNA效應之RNA配體具有10與40個之間的核糖核苷酸(或其合成類似物)，更佳為17與30個之間的核糖核苷酸，更佳為19與25個之間的核糖核苷酸且最佳為21與23個之間的核糖核苷酸。在本發明使用雙股siRNA的一些具體例中，該分子可具有對稱的3'突出物，例如一或二個(核糖)核苷酸，典型地為dTdT 3'-UU突出物。根據本文提供的揭露內容，熟悉此藝者能很容易地設計合適的siRNA及miRNA序列，舉例而言使用Ambion siRNA尋檢器這樣的資源。siRNA及miRNA序列能以合成方式生產且外源添加以造成使用表現系統(如載體)的基因向下調節或生產。在較佳具體例中，以合成方式合成siRNA。

【0225】較長的雙股RNAs可於細胞內加工以生產siRNAs(參見舉例而言 Myers (2003) Nature Biotechnology 21:324-328)。較長的dsRNA分子可具有對稱的3'或5'突出物，例如一或二個(核糖)核苷酸，或可具有鈍端。較長的dsRNA分子可為25個核苷酸或更長。較佳地，較長的dsRNA分子為25與30個之間的核苷酸長。更佳地，較長的dsRNA分子為25與27個之間的核苷酸長。最佳地，較長的dsRNA分子的長度為27個核苷酸。30個核苷酸或長度更長的dsRNAs可使用載體pDECAP來表現(Shinagawa等人，Genes and Dev., 17, 1340-5, 2003)。

【0226】另一種替代方案係於細胞內表現短髮夾RNA分子(shRNA)。shRNAs比合成的siRNAs更穩定。shRNA係由短的環序列所分隔之短的反向重複所組成。一種反向重複係互補於基因標靶。shRNA於細胞內係藉由DICER加工成siRNA，其會降解標靶基因mRNA且抑止表現。在較佳具體例中，shRNA係藉由從載體轉錄而內生地(於細胞內)生產。shRNAs可以於RNA聚合酶III啟動子例如人類H1或7SK啟動子或RNA聚合酶II啟動子的控制下，藉由用編碼shRNA序列的載體轉染細胞而於細胞內生產。任擇地，shRNA可藉由從載體轉錄而外生性地(活體外)合成。shRNA接而可以直接導入該細胞內。較佳地，shRNA分子包含IL-11、IL-11R α 或gp130的部分序列。較佳地，shRNA序列長度係40與100個之間的鹼基對，更佳為40與70個之間的鹼基對。髮夾的莖較佳長度為19與30個之間的鹼基對。莖可以包含G-U配對以穩定髮夾結構。

【0227】siRNA分子、較長的dsRNA分子或miRNA分子可以藉由較佳包含於載體內的核酸序列之轉錄予以重組地製造。較佳地，siRNA分子、較長的dsRNA分子或miRNA分子包含IL-11、IL-11R α 或gp130的部分序列。

【0228】在一具體例中，siRNA、較長的dsRNA或miRNA係藉由從載體轉錄而內生地(於細胞內)生產。載體可以本技藝所知的任何方法導入至細胞內。選擇性地，可使用組織特異性(例如心臟、肝臟或腎臟特異性)啟動子來調節RNA序

列之表現。在另外的具體例中，siRNA、較長的dsRNA或miRNA係藉由從載體轉錄而外生性地(活體外)生產。

【0229】合適的載體可以為寡核苷酸載體其配置成要表現能IL-11、IL-11R α 或gp130壓制的寡核苷酸製劑。此等載體可為病毒載體或質體載體。治療性寡核苷酸可以嵌入病毒載體的基因體內並可操縱地鏈接一種調節序列，例如驅動其之表現的啟動子。術語「可操縱地鏈接」可以包括一選擇的核苷酸序列及調節性核苷酸序列共價鍵聯的情況，以這樣的方式以使核苷酸序列表現處於調節序列的影響或控制之下。因此設若一種形成所選的核苷酸序列之部分或全部的核苷酸序列之轉錄能夠受一調節序列影響，則該調節序列係可操縱地鏈接至所選的核苷酸序列。

【0230】編碼啟動子表現的siRNA序列之病毒載體為本技藝已知的且有益於治療性寡核苷酸的長期表現。實例包括慢病毒(*Nature* 2009 Jan 22 ; 457(7228):426-433)、腺病毒(Shen等人, *FEBS Lett* 2003 Mar 27 ; 539(1-3)111-4)及反轉錄病毒(Barton and Medzhitov *PNAS* , 2002年十一月12日, vol.99, no.23 14943-14945)。

【0231】在其他的具體例中，一載體可配置成要協助遞送治療性寡核苷酸至需要壓制IL-11、IL-11R α 或gp130表現的位址。此載體典型涉及到錯合該寡核苷酸與帶正電的載體(例如陽離子細胞穿透肽、陽離子聚合物及樹枝狀聚合物，以及陽離子脂質)；複合該寡核苷酸與小分子(例如膽固醇、膽酸及脂質)、聚合物、抗體及RNAs；或包封該寡核苷酸於奈米微粒調配物內(Wang等人, *AAPS J.* 2010 Dec ; 12(4): 492-503)。

【0232】在一具體例中，一載體可包含呈意義與反義定向二者的核酸序列，使得當表現為RNA時，意義與反義部分會締合而形成雙股RNA。

【0233】任擇地，siRNA分子可以使用本技藝已知的標準固相或液相合成

技術來合成。核苷酸之間的鍵聯可為磷酸二酯鍵或替代方案，舉例而言，下式的鍵聯基團： $P(O)S$, (硫代酸鹽(thioate))； $P(S)S$, (二硫代酸鹽(dithioate))； $P(O)NR'_2$ ； $P(O)R'$ ； $P(O)OR_6$ ； CO ；或 $CONR'_2$ ，其中 R 為 H (或鹽)或烷基(1-12C)及 R_6 為烷基(1-9C)通過-O-或-S-與鄰接的核苷酸連結。

【0234】除了天然存在的鹼基外還可使用經修飾的核苷酸鹼基，且可賦予包含其等之siRNA分子有利的性質。

【0235】舉例而言，經修飾的鹼基可增加siRNA分子的穩定性，藉此降低靜默所需的量。提供經修飾的鹼基亦可提供比未經修飾的siRNA更加或更不穩定的siRNA分子。

【0236】術語「經修飾的核苷酸鹼基」涵蓋帶有共價修飾的鹼基及/或糖之核苷酸。舉例而言，經修飾的核苷酸包括具有糖的核苷酸，其於3'位置處與羥基以外的低分子量有機基團共價附接及於5'位置處與磷酸基以外的低分子量有機基團共價附接。經修飾的核苷酸因而亦可包括2'取代的糖例如2'-O-甲基-；2'-O-烷基；2'-O-烯丙基；2'-S-烷基；2'-S-烯丙基；2'-氟-；2'-鹵素或疊氨基-核糖、碳環糖類似物、 α -變旋異構糖；表異構物(epimeric)糖類例如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖、吡喃糖、呋喃糖及景天庚酮糖。

【0237】經修飾的核苷酸為本技藝已知的且包括烷基化嘌呤及嘧啶、醯化嘌呤及嘧啶，以及其他雜環。此等種類的嘧啶及嘌呤為本技藝已知的且包括假異胞嘧啶、 N_4,N_4 -乙醯基胞嘧啶(N_4,N_4 -ethanocytosine)、8-羥基- N_6 -甲基腺嘌呤、4-乙醯基胞嘧啶、5-(羧基羥基甲基)尿嘧啶、5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-羧基甲基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、5-羧基甲基氨基甲基尿嘧啶、二氫尿嘧啶、肌苷、 N_6 -異戊基-腺嘌呤、1-甲基腺嘌呤、1-甲基假尿嘧啶、1-甲基鳥糞嘌呤、2,2-二甲基鳥糞嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鳥糞嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、 N_6 -甲基腺嘌呤、7-甲基鳥糞嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-

硫尿嘧啶、-D-甘露糖Q核苷(-D-mannosylqueosine)、5-甲氧基羰基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N6-異戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧醋酸甲酯、異尿嘧啶、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、N-尿嘧啶-5-氧醋酸甲酯、尿嘧啶-5-氧醋酸、Q核苷、2-硫胞嘧啶、5-丙基尿嘧啶、5-丙基胞嘧啶、5-乙基尿嘧啶、5-乙基胞嘧啶、5-丁基尿嘧啶、5-戊基尿嘧啶、5-戊基胞嘧啶及2,6-二氨基嘌呤、甲基異尿嘧啶、1-甲基鳥糞嘌呤、1-甲基胞嘧啶。

【0238】有關使用RNAi於秀麗隱桿線蟲(*C. elegans*)、果蠅、植物及哺乳動物內靜默基因之方法為本技藝已知的(Fire A,等人, 1998 *Nature* 391:806-811; Fire, A. *Trends Genet.* 15, 358-363 (1999); Sharp, P. A. *RNA interference* 2001. *Genes Dev.* 15, 485-490 (2001); Hammond, S. M.,等人, *Nature Rev. Genet.* 2, 110-1119 (2001); Tuschl, T. *Chem. Biochem.* 2, 239-245 (2001); Hamilton, A.等人, *Science* 286, 950-952 (1999); Hammond, S. M.,等人, *Nature* 404, 293-296 (2000); Zamore, P. D.,等人, *Cell* 101, 25-33 (2000); Bernstein, E.,等人, *Nature* 409, 363-366 (2001); Elbashir, S. M.,等人, *Genes Dev.* 15, 188-200 (2001); WO0129058; WO9932619 及 Elbashir S M,等人, 2001 *Nature* 411:494-498)。

【0239】因此，本發明提供的核酸當其適宜地導入以另外的方式表現IL-11、IL-11R α 或gp130的哺乳動物如人類細胞之內或表現於其內時，能通過RNAi而抑止IL-11、IL-11R α 或gp130的表現。

【0240】針對IL-11、IL-11R α 及gp130的核酸序列(例如可以下列GenBank登錄序號獲得的已知mRNA序列：BC012506.1 GI:15341754(人類IL-11)、BC134354.1 GI:126632002(小鼠IL-11)、AF347935.1 GI:13549072(大鼠IL-11)、NM_001142784.2 GI:391353394(人類IL-11R α)、NM_001163401.1 GI:254281268(小鼠IL-11R α)、NM_139116.1 GI:20806172(大鼠IL-11R α)、NM_001190981.1 GI:300244534(人類gp130)、NM_010560.3 GI:225007624(小鼠

gp130)、NM_001008725.3 GI:300244570(大鼠gp130))寡核苷酸可設計成要壓制或靜默IL-11、IL-11R α 或gp130的表現。

【0241】該核酸可與IL-11、IL-11R α 及gp130的mRNA的一部分，例如如GenBank 登錄序號 NM_000641.3 GI:391353405(IL-11)、NM_001142784.2 GI:391353394(IL-11R α)、NM_001190981.1 GI:300244534(gp130)或該mRNA之互補序列所定義者，具有實質的序列同一性。

【0242】該核酸可為雙股siRNA。(如熟悉此藝者很清楚且如以下進一步解釋者，siRNA分子亦可包括短的3'DNA序列。)

【0243】任擇地，該核酸可為DNA(通常為雙股DNA)，當於哺乳動物細胞內轉錄時，其產出具有經由一間隙子連結的二種互補部分之RNA，使得該RNA當互補部分彼此雜交時採取髮夾的形式。於哺乳動物細胞內，髮夾結構可藉由酵素DICER而從分子裂解，以產出二種不同、但雜交的RNA分子。

【0244】在一些較佳具體例中，該核酸一般係靶向序列辨識編號4至7(IL-11)中之一者或序列辨識編號8至11(IL-11R α)中之一者的序列。

【0245】預期僅有mRNA轉錄本的單股(即非自雜交的)區域為合適的RNAi標靶。因而提議IL-11或IL-11R α mRNA轉錄本中與序列辨識編號4至7或8至11中之一者表示的序列之其他非常接近的序列亦可能為合適的RNAi標靶。此標靶序列長度較佳為17-23個核苷酸且較佳與序列辨識編號4至7或8至11中之一者重疊至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或全部的19個核苷酸(於序列辨識編號4至7或8至11中之一者的任何一端)。

【0246】因此，本發明提供的核酸當其適宜地導入以另外的方式表現IL-11或IL-11R α 的哺乳動物細胞內或表現於其內時，能通過RNAi而抑止IL-11或IL-11R α 表現，其中該核酸大體上靶向序列辨識編號4至7或8至11中之一者的序列。

【0247】按「大體上靶向」該核酸可靶向與序列辨識編號4至7或8至11重疊的一序列。特別地，該核酸可靶向人類IL-11或IL-11R α 的mRNA內的一序列，其比序列辨識編號4至7或8至11中之一者稍長或稍短(較佳長度為17-23個核苷酸)，但不是與序列辨識編號4至7或8至11中之一者同一的。

【0248】一般預料本發明的核酸與標靶序列之間完美的同一性/互補性，雖然是較佳的，但不是必須的。因此，本發明的核酸相較於IL-11或IL-11R α 的mRNA而言可包括一單一失配。然而，一般預料甚至是存在一單一失配都很可能導致效率降低，所以沒有失配是較佳的。當存在時，3'突出物可排除在考慮失配數目範圍之外。

【0249】術語「互補性」不限於由天然存在的核糖核苷酸及/或去氧核糖核苷酸所組成的核酸之間傳統的鹼基對，但是包括非天然核苷酸之本發明的mRNA及核酸之間的鹼基對也包括在內。

【0250】在一具體例中，該核酸(於此稱為雙股siRNA)包括顯示於序列辨識編號12至15內的雙股RNA序列。在另一具體例中，該核酸(於此稱為雙股siRNA)包括顯示於序列辨識編號16至19內的雙股RNA序列。

【0251】然而，一般亦預料針對IL-11或IL-11R α mRNA的相同區域之稍短或稍長的序列也是有效的。特別地，一般預料長度介於17與23 bp之間的雙股序列也會是有效的。

【0252】來自雙股RNA的股可能具有短的3'二核苷酸突出物，其可能是DNA或RNA。相較於3' RNA突出物而言，使用3' DNA突出物對於siRNA活性沒有效應但是會降低該核酸股的化學合成成本(Elbashir等人，2001c)。為此，DNA二核苷酸可能是較佳的。

【0253】當二核苷酸突出物存在時，其可能是彼此對稱的，雖然這不是必需的。實際上，意義(上)股的3'突出物與RNAi活性不相關，因其不參與mRNA辨

識及降解(Elbashir等人，2001a, 2001b, 2001c)。

【0254】 雖然果蠅之RNAi實驗顯示反義3'突出物可能參與mRNA辨識及靶向(Elbashir等人之2001c)，但3'突出物對於哺乳動物細胞內的siRNA之RNAi活性似乎不是必需的。因而一般認為3'突出物不正確的黏著於哺乳動物細胞內的效應不大(Elbashir等人之2001c；Czauderna等人之2003)。

【0255】 因而siRNA的反義股可以使用任何二核苷酸突出物。儘管如此，二核苷酸較佳為-UU或-UG(或-TT或-TG，設若突出物為DNA)，更佳為-UU(或-TT)。該-UU(或-TT)二核苷酸突出物是最有效的且與轉錄訊息之RNA聚合酶III末端(終止子訊息為TTTTT)是一致的(即能形成其之一部分)。因此，此二核苷酸是最佳的。亦可使用二核苷酸AA、CC及GG，但是較不有效且因而是較不佳的。

【0256】 再者，3'突出物可從siRNA中完全省略。

【0257】 本發明亦提供單股核酸(於此稱為單股siRNAs)其分別由前述雙股核酸中之一者的組分股所組成，較佳有3'-突出物，但是可選擇性地沒有。本發明亦提供包含成對的此單股核酸之套組，其能於活體外彼此雜交以形成前述雙股siRNAs，其接而可以導入細胞內。

【0258】 本發明亦提供DNA，其當於哺乳動物細胞內轉錄時產出具有二個互補部分之RNA(於此亦稱為shRNA)，其能自雜交來生產一雙股模體，該雙股模體例如包括選自於序列辨識編號：12至15或16至19所組成的群組之一序列或是由於一單一鹼基對取代而與前述序列中之任一者有所不同的一序列。

【0259】 互補部分一般將由一間隙子連結，間隙子具有合適的長度及允許二個互補部分彼此雜交的序列。該二個互補(即意義與反義)部分可以任何順序5'-3'連結。間隙子典型地會是一種具有大概4-12個核苷酸，較佳地為4-9個核苷酸，更佳為6-9個核苷酸的短序列。

【0260】 間隙子的5'端(緊接上游的互補部分之3')較佳係由核苷酸-UU-或-UG-所組成，-UU-再次為較佳的(雖然再次地，使用此等特定的二核苷酸不是必須的)。OligoEngine(Seattle, Washington, USA)之pSuper系統推薦使用的合適間隙子為UUCAAGAGA。在這種及其他情況下，間隙子的末端可在超越序列辨識編號12至15或16至19確切的序列以外之少量的(如1或2)鹼基對彼此雜交，例如延長該雙股模體。

【0261】 同樣地，該轉錄的RNA較佳包括來自互補部分下游的3'突出物。再次地，此較佳為-UU或-UG，更佳為-UU。

【0262】 此shRNA分子繼而可於哺乳動物細胞內藉由酵素DICER裂解以產出如上所述的雙股siRNA，其中雜交的dsRNA之一股或各股包括一3'突出物。

【0263】 合成本發明核酸的技術當然為本技藝熟知的。

【0264】 熟悉此藝者有能力使用熟知的技術及商購取得的材料來建構供用於本發明DNA之合適的轉錄載體。特別地，DNA會與對照序列，包括啟動子及轉錄終止序列締合。

【0265】 特別適合的是商購取得的OligoEngine(Seattle, Washington, USA)之pSuper及pSuperior系統。此等使用聚合酶-III啟動子(H1)及T5轉錄終止子序列，其於轉錄本之3'端貢獻二個U殘基(其於DICER加工後，提供siRNA的一股之3' UU突出物)。

【0266】 Shin等人(RNA, 2009年五月；15(5): 898-910)乙文內描述另一合適的系統，其使用另一種聚合酶-III啟動子(U6)。

【0267】 本發明的雙股siRNAs可使用如下文所述之已知的技術，於活體外或活體內導入哺乳動物細胞內，以抑止IL-11或IL-11之受體的表現。

【0268】 同樣地，包含本發明的DNAs之轉錄載體可使用如下文所述之已知的技術，於活體外或活體內導入腫瘤細胞內，用於暫時或穩定表現RNA，再次

抑止IL-11或IL-11之受體的表現。

【0269】 因此，本發明亦提供一種抑止一哺乳動物如人類，細胞內的IL-11或IL-11之受體表現的方法，該方法包含投予本發明的一雙股siRNA或本發明的一轉錄載體給該細胞。

【0270】 同樣地，本發明進一步提供一種治療腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法，該方法包含投予本發明的一雙股siRNA或本發明的一轉錄載體給該個體。

【0271】 本發明進一步提供本發明的雙股siRNAs及本發明的轉錄載體供用於一種治療方法，較佳為一種治療腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法。

【0272】 本發明進一步提供本發明的雙股siRNAs及本發明的轉錄載體於製備用於治療腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的一藥劑之用途。

【0273】 本發明進一步提供一種組成物，其包含本發明的一雙股siRNA或本發明的一轉錄載體摻合一或更多藥學上可接受的載劑。合適的載劑包括親脂性載體或液泡，其可協助穿透細胞膜。

【0274】 適合投予本發明的siRNA雙螺旋及DNA載體的材料及方法為本技藝熟知的且鑒於RNAi技術的潛力，改進的方法正在開發中。

【0275】 一般而言，有許多技術可用於導入核酸至哺乳動物細胞內。技術的選擇會取決於核酸是於活體外轉移至培養的細胞內或是於活體內轉移至患者的細胞內。合適於活體外轉移核酸至哺乳動物細胞內的技術包括使用脂質體、電穿孔、顯微注射、細胞融合、DEAE、聚葡萄糖及磷酸鈣沉澱。活體內基因轉移技術包括以病毒(典型為反轉錄病毒)載體轉染及病毒外殼蛋白-脂質體媒介的轉染(Dzau等人之(2003) *Trends in Biotechnology* 11, 205-210)。

【0276】 特別地，適合用於活體外及活體內細胞投予本發明的核酸之技術係揭示於下列文章中：

General reviews: Borkhardt, A. 2002. Blocking oncogenes in malignant cells by RNA interference--new hope for a highly specific cancer treatment? Cancer Cell. 2:167-8. Hannon, G.J. 2002. RNA interference. Nature. 418:244-51. McManus, M.T., and P.A. Sharp. 2002. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. Nat Rev Genet. 3:737-47. Scherr, M., M.A. Morgan, and M. Eder. 2003b. Gene silencing mediated by small interfering RNAs in mammalian cells. Curr Med Chem. 10:245-56. Shuey, D.J., D.E. McCallus, and T. Giordano. 2002. RNAi: gene-silencing in therapeutic intervention. Drug Discov Today. 7:1040-6.

【0277】 Systemic delivery using liposomes: Lewis, D.L., J.E. Hagstrom, A.G. Loomis, J.A. Wolff, and H. Herweijer. 2002. Efficient delivery of siRNA for inhibition of gene expression in postnatal mice. Nat Genet. 32:107-8. Paul, C.P., P.D. Good, I. Winer, and D.R. Engelke. 2002. Effective expression of small interfering RNA in human cells. Nat Biotechnol. 20:505-8. Song, E., S.K. Lee, J. Wang, N. Ince, N. Ouyang, J. Min, J. Chen, P. Shankar, and J. Lieberman. 2003. RNA interference targeting Fas protects mice from fulminant hepatitis. Nat Med. 9:347-51. Sorensen, D.R., M. Leirdal, and M. Sioud. 2003. Gene silencing by systemic delivery of synthetic siRNAs in adult mice. J Mol Biol. 327:761-6.

【0278】 Virus mediated transfer: Abbas-Terki, T., W. Blanco-Bose, N. Deglon, W. Pralong, and P. Aebischer. 2002. Lentiviral-mediated RNA interference. Hum Gene Ther. 13:2197-201. Barton, G.M., and R. Medzhitov. 2002. Retroviral delivery of small interfering RNA into primary cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 99:14943-5. Devroe, E., and P.A. Silver. 2002. Retrovirus-delivered siRNA. BMC Biotechnol.

2:15. Lori, F., P. Guallini, L. Galluzzi, and J. Lisziewicz. 2002. Gene therapy approaches to HIV infection. *Am J Pharmacogenomics*. 2:245-52. Matta, H., B. Hozayev, R. Tomar, P. Chugh, and P.M. Chaudhary. 2003. Use of lentiviral vectors for delivery of small interfering RNA. *Cancer Biol Ther*. 2:206-10. Qin, X.F., D.S. An, I.S. Chen, and D. Baltimore. 2003. Inhibiting HIV-1 infection in human T cells by lentiviral-mediated delivery of small interfering RNA against CCR5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:183-8. Scherr, M., K. Battmer, A. Ganser, and M. Eder. 2003a. Modulation of gene expression by lentiviral-mediated delivery of small interfering RNA. *Cell Cycle*. 2:251-7. Shen, C., A.K. Buck, X. Liu, M. Winkler, and S.N. Reske. 2003. Gene silencing by adenovirus-delivered siRNA. *FEBS Lett*. 539:111-4.

【0279】 Peptide delivery: Morris, M.C., L. Chaloin, F. Heitz, and G. Divita. 2000. Translocating peptides and proteins and their use for gene delivery. *Curr Opin Biotechnol*. 11:461-6. Simeoni, F., M.C. Morris, F. Heitz, and G. Divita. 2003. Insight into the mechanism of the peptide-based gene delivery system MPG: implications for delivery of siRNA into mammalian cells. *Nucleic Acids Res*. 31:2717-24. 其他可合適於遞送siRNA至標靶細胞的技術係以奈米粒子或奈米膠囊為基礎，例如於US專利號6,649,192B及5,843,509B內所述之該等。

抑制IL-11媒介的訊息傳導

【0280】 在本發明的具體例中，能抑制IL-11作用之製劑可擁有下列功能性質之一者或多者：

- 抑制IL-11媒介的訊息傳導；
- 抑制IL-11與IL-11R α :gp130受體錯合物之結合媒介的訊息傳導；
- 抑制IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之結合媒介的訊息傳導(即IL-11反式訊息傳導)；

- 抑制IL-11媒介的過程；
- 抑制IL-11及/或IL-11R α 之基因/蛋白表現。

【0281】 此等性質可藉由以合適的分析法分析相關的製劑來判定，該分析法可能涉及該製劑對合適的對照製劑的性質之比較。熟悉此藝者能識別用於特定分析的適當對照條件。

【0282】 IL-11媒介的訊息傳導及/或IL-11媒介的過程包括IL-11的片段及包含IL-11之多肽錯合物或其片段所媒介的訊息傳導。IL-11媒介的訊息傳導可為人類IL-11及/或小鼠IL-11媒介的訊息傳導。IL-11媒介的訊息傳導可在IL-11或包含IL-11之錯合物與IL-11或該錯合物要結合的受體結合後發生。

【0283】 在一些具體例中，一種製劑可以能夠抑制IL-11或包含IL-11之錯合物的生物活性。

【0284】 在一些具體例中，該製劑為通過包含IL-11R α 及/或gp130例如IL-11R α :gp130，之受體的訊息傳導所活化的一或多種訊息傳導途徑之拮抗劑。在一些具體例中，該製劑能抑制通過包含IL-11R α 及/或gp130例如IL-11R α :gp130，之一或多種免疫受體錯合物的訊息傳導。於本發明的各種態樣中，本文提供的製劑能抑制IL-11媒介的順式及/或反式訊息傳導。在依據本發明的各種態樣之一些具體例中，本文提供的製劑能抑制IL-11媒介的順式訊息傳導。

【0285】 在一些具體例中，該製劑可以能夠抑制IL-11媒介的訊息傳導到小於在該製劑不存在下(或在適當對照製劑存在下)的訊息傳導位準的100%，例如99%或更小、95%或更小、90%或更小、85%或更小、80%或更小、75%或更小、70%或更小、65%或更小、60%或更小、55%或更小、50%或更小、45%或更小、40%或更小、35%或更小、30%或更小、25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小、5%或更小、或1%或更小之一者。在一些具體例中，該製劑能降低IL-11媒介的訊息傳導到小於在該製劑不存在下(或在適當對照製劑存在下)的訊

息傳導位準的1倍，例如 ≤ 0.99 倍、 ≤ 0.95 倍、 ≤ 0.9 倍、 ≤ 0.85 倍、 ≤ 0.8 倍、 ≤ 0.75 倍、 ≤ 0.7 倍、 ≤ 0.65 倍、 ≤ 0.6 倍、 ≤ 0.55 倍、 ≤ 0.5 倍、 ≤ 0.45 倍、 ≤ 0.4 倍、 ≤ 0.35 倍、 ≤ 0.3 倍、 ≤ 0.25 倍、 ≤ 0.2 倍、 ≤ 0.15 倍、 ≤ 0.1 倍之一者。

【0286】 在一些具體例中，IL-11媒介的訊息傳導可為藉由IL-11與IL-11R α :gp130受體結合所媒介的訊息傳導。此訊息傳導可例如藉由用IL-11來治療表現IL-11R α 及gp130的細胞來分析，或藉由刺激表現IL-11R α 及gp130的細胞生產IL-11來分析。

【0287】 一種抑制IL-11媒介的訊息傳導的製劑之IC₅₀可例如藉由以下方式來測定：在人類IL-11及該製劑存在下培養表現IL-11R α 及gp130之Ba/F3細胞，及測量嵌入DNA內的³H胸腺嘧啶。在一些具體例中，該製劑在此一分析法中可展現10 $\mu\text{g/ml}$ 或更小，較佳 ≤ 5 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 3.5 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 3 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 0.9 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 0.7 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 或 ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 之一者的IC₅₀。

【0288】 在一些具體例中，IL-11媒介的訊息傳導可為由IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之結合所媒介的訊息傳導。在一些具體例中，IL-11:IL-11R α 錯合物可能為可溶的，例如IL-11R α 及IL-11之細胞外域之錯合物或可溶性IL-11R α 同功型/片段及IL-11之錯合物。在一些具體例中，該可溶性IL-11R α 係IL-11R α 的一種可溶性(分泌性)同功型或為細胞膜結合型IL-11R α 的細胞外域之蛋白水解裂解所釋出的產物。

【0289】 在一些具體例中，IL-11:IL-11R α 錯合物可為細胞結合的，例如細胞膜結合的IL-11R α 及IL-11之錯合物。由IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之結合媒介的訊息傳導可藉由用IL-11:IL-11R α 錯合物，例如包含IL-11由胜肽鏈接子連結至IL-11R α 之細胞外域的重組融合蛋白，如超IL-11來處理表現gp130之細胞來分析。超IL-11係使用IL-11R α (由域1至3所組成之胺基酸殘基1至317；UniProtKB:

Q14626)及IL-11(UniProtKB: P20809之胺基酸殘基22至199)片段連同20個胺基酸長的鏈接子(序列辨識編號：20)來建構。超IL-11之胺基酸序列係顯示於序列辨識編號：21內。

【0290】 在一些具體例中，該製劑可以能夠抑制由IL-11:IL-11R α 錯合物與gp130之結合媒介的訊息傳導，且亦能抑制由IL-11與IL-11R α :gp130受體之結合媒介的訊息傳導。

【0291】 在一些具體例中，該製劑可以能夠抑制IL-11媒介的過程。

【0292】 在一些具體例中，該製劑可以能夠抑制IL-11及/或IL-11R α 之基因/蛋白表現。基因及/或蛋白表現可如本文所述或藉由熟悉此藝者熟知的本技藝方法來測量。

【0293】 在一些具體例中，該製劑可以能夠抑制IL-11及/或IL-11R α 之基因/蛋白表現到小於在該製劑不存在下(或在適當對照製劑存在下)的表現位準的100%，例如99%或更小、95%或更小、90%或更小、85%或更小、80%或更小、75%或更小、70%或更小、65%或更小、60%或更小、55%或更小、50%或更小、45%或更小、40%或更小、35%或更小、30%或更小、25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小、5%或更小、或1%或更小之一者。在一些具體例中，該製劑能抑制IL-11及/或IL-11R α 之基因/蛋白表現到小於在該製劑不存在下(或在適當對照製劑存在下)的表現位準的1倍，例如 ≤ 0.99 倍、 ≤ 0.95 倍、 ≤ 0.9 倍、 ≤ 0.85 倍、 ≤ 0.8 倍、 ≤ 0.75 倍、 ≤ 0.7 倍、 ≤ 0.65 倍、 ≤ 0.6 倍、 ≤ 0.55 倍、 ≤ 0.5 倍、 ≤ 0.45 倍、 ≤ 0.4 倍、 ≤ 0.35 倍、 ≤ 0.3 倍、 ≤ 0.25 倍、 ≤ 0.2 倍、 ≤ 0.15 倍、 ≤ 0.1 倍之一者。

腎損傷之治療/預防

【0294】 本發明提供用於治療/預防腎損傷，例如如本文所述者以及與腎損傷有關連之障礙、疾病或病況的方法及物件(製劑及組成物)。

【0295】 治療係藉由抑制IL-11媒介的訊息傳導(即拮抗IL-11媒介的訊息傳

導)來達成。亦即，本發明提供通過抑制例如一細胞、組織/器官/器官系統/個體內IL-11媒介的訊息傳導，來治療/預防腎損傷及與腎損傷有關連之障礙、疾病或病況。在一些具體例中，依據本揭露內容之抑制IL-11媒介的訊息傳導包含抑制腎的細胞(如小管上皮細胞)內之IL-11媒介的訊息傳導。

【0296】 提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於一治療或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法。

【0297】 亦提供一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑供用於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於一治療或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法。

【0298】 進一步提供一種治療或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的方法，該方法包含投予一治療有效量的一能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑給需要治療的一個體。

【0299】 在一些具體例中，本發明提供一疾病/病況內之腎損傷相關的病理之治療/預防。亦即，本發明提供一病理上牽涉腎損傷的疾病/病況之治療/預防。腎損傷相關的病理係如本文所述。特別地，相關的病理包括損壞近端、遠端或二者的小管上皮細胞。

【0300】 在此還證明能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑能夠逆轉腎損傷。也就是說，抑制IL-11媒介的訊息傳導顯示能夠於腎損傷後改善腎功能。

【0301】 因此，本發明預期使用IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑會提升/改善，例如由於腎損傷引起腎功能受損害的個體之腎功能。

【0302】 能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑可用於促進TECs之增殖、用於產生功能腎組織。因而本文提供能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑用於促進小管上皮細胞(TECs)之增殖、存活及/或功能，及/或腎組

織的生長、維持及/或功能。

【0303】 本文提供能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑用於再生小管上皮細胞(TECs)及/或腎組織。

【0304】 小管上皮細胞之上皮轉化為(epithelial and/or acta to)間質細胞樣表現型(於此亦稱為‘EMT’)係與腎功能降低有關。由TECs所致之EMT係由組織損傷後生產的可溶性因子如TGFB1所誘發。在此證明了拮抗IL-11媒介的訊息傳導會抑制由TECs所致之EMT，且藉此保留/改善腎功能。

【0305】 SNAIL表現牽涉到TECs增殖能力的喪失，以及EMT。IL-11媒介的訊息傳導在此證實於向上調節SNAIL表現起重要作用。因此，本發明預期使用IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑會抑制，例如於TECs內之SNAIL表現。IL-11媒介的訊息傳導之拮抗作用使TECs之TEC增殖不受SNAIL媒介的抑制作用。

【0306】 因此，本發明預期使用IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑會保留/增加腎臟內具有TEC表現型的細胞數目/比例。TEC表現型可特徵為例如E-鈣黏蛋白表現。本發明預期使用IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑會降低腎臟內具有間質細胞樣表現型的細胞數目/比例。間質細胞樣表現型可特徵為例如SNAIL及/或ACTA2表現，可選擇性特徵為缺少E-鈣黏蛋白表現。

【0307】 IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑可使用於方法中以保留/增加TECs或腎組織功能的位準。TEC/腎組織功能可以例如藉由評估此等活性的關聯值予以評估。舉例而言，TEC/腎組織功能可以藉由分析血清/血液內的尿素及/或肌酸的位準(例如血尿素氮)，或藉由監測白蛋白對肌酸之比率(ACR)予以評估。IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑可使用於方法中來降低血清/血液內的肌酸及/或尿素位準，或是來降低ACR。

【0308】 熟悉此藝者會很清楚本發明的治療及預防效用實質上會延伸至從腎損傷及/或腎損傷相關的病理降低受益的任何疾病/病況。本發明的治療及預防

效用會延伸至患有腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的任何個體。本發明的治療及預防效用亦會延伸至患有存在腎損傷相關的病理之疾病的任何個體。

【0309】 在一些具體例中，本發明提供由腎損傷導致及/或加劇之疾病/病況之治療/預防。在一些具體例中，提供一個體的疾病/病況之治療/預防，其中腎損傷於該個體提供了不良預後。

【0310】 急性腎損傷之診斷及管理於Rahman M 等人，Acute Kidney injury: a guide to diagnosis and management. Am Fam Physician 2012 Oct 1:86(7): 631-9乙文內有述及。如該文內所述，急性腎損傷係特徵為腎功能突然的惡化，顯現出血清肌酸酐位準增加且尿排出量有或沒有降低。

【0311】 在一些具體例中，要治療/預防的腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況於受腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況影響的器官/組織/個體內，例如與正常的器官/組織/個體(即沒有腎損傷或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況)相比，可能特徵為下列之一者或多者之增加：IL-11及IL-11R α 的一者或多者之表現。

【0312】 在一些具體例中，本發明在例如如本文所述之與腎損傷有關連之一疾病/障礙/病況的情況中提供用於腎損傷之治療/預防。在一些具體例中，本發明提供腎損傷及與腎損傷有關連之潛在疾病/障礙/病況之治療/預防。舉例而言，抑制IL-11媒介的訊息傳導於拮抗IL-11在化療有關連的腎損傷內的角色有效用，以及拮抗IL-11在癌症自身內的角色有效用。

【0313】 如本發明之腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的治療/預防可以屬於與IL-11向上調節有關連之腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，例如於顯現或可能發生該疾病/障礙/病況的症狀之細胞或組織中的IL-11向上調節，或細胞外IL-11或IL-11R α 的向上調節。

【0314】該與腎損傷有關連之障礙、疾病或病況可影響任何組織或器官或器官系統。在一些具體例中，該疾病/障礙/病況可影響若干組織/器官/器官系統。在一些具體例中，該疾病/障礙/病況影響腎臟。

【0315】在一些具體例中，該與腎損傷有關連之障礙、疾病或病況影響下列之一或多者：心血管系統、消化系統、排泄系統、呼吸系統、腎臟系統、生殖系統、循環系統、肌肉系統、內分泌系統、外分泌系統、淋巴系統、免疫系統、神經系統及/或骨骼系統。

【0316】於一些具體例中，本發明於急性腎損傷、腎毒性、藥物誘發的腎損傷、藥物誘發的急性腎損傷、藥物誘發的腎毒性、順鉑誘發的腎損傷、順鉑誘發的急性腎損傷、順鉑誘發的腎毒性方面提供腎損傷相關的病理之治療/預防。

【0317】治療可能對預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之障礙、疾病或病況的進展是有效的，例如降低/延遲/預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的惡化，或降低/延遲/預防其之發展。在一些具體例中，治療可導致改善，例如腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的嚴重性降低及/或症狀逆轉。在一些具體例中治療可增加存活。在一些具體例中，治療對逆轉腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的效應及/或症狀是有效的。

【0318】預防可指預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的發展，及/或預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的惡化，例如預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況進展至晚期或慢性期。

【0319】於一些具體例中，本發明提供急性腎損傷(AKI)、急性腎衰竭、急性腎病、慢性腎病、腎損壞、藥物誘發的腎損傷、小管壞死、急性小管壞死、自體免疫腎損傷及癌症之治療/預防。

【0320】急性小管壞死係住院患者最常見的內在急性腎損傷類型(同前之

Rahman M等人乙文)。起因通常是局部缺血(來自長期的低血壓)或腎毒性(來自對小管細胞有毒的製劑)。由急性小管壞死導致之急性腎損傷通常不會隨著充分的血管內容量充滿及到達腎臟之血流而改善。雖然腎臟可能需要暫時的替代療法，但局部缺血及腎毒性急性小管壞死二者均會隨著時間而解決，端視腎損傷的程度及存在的既有慢性腎病而定。

【0321】如本文中所提及之「癌症」可為任何非所欲的細胞增殖(或其自身表現出非所欲的細胞增殖之任何疾病)、贅生物或腫瘤或者非所欲的細胞增殖、贅生物或腫瘤之風險或素因升高。癌症可能是良性或惡性的以及可能為原發性或是續發性(轉移的)。贅生物或腫瘤可能為任何異常的細胞生長或增殖以及可能位於任何的組織內。組織之實例包括腎上腺、腎上腺髓質、肛門、闌尾、膀胱、血液、骨骼、骨髓、腦、胸、盲腸、中樞神經系統(包括或是排除腦)小腦、子宮頸、結腸、十二指腸、子宮內膜、上皮細胞(例如腎臟上皮)、膽囊、食道、神經膠細胞、心臟、迴腸、空腸、腎臟、淚腺(lacrimal glad)、喉、肝臟、肺臟、淋巴、淋巴結(包括腹淋巴結、腋淋巴結、子宮頸淋巴結、鼠蹊淋巴結、縱膈淋巴結、骨盆淋巴結、腹主動脈旁淋巴結)、淋巴母細胞、上頷骨、縱膈、腸繫膜、子宮肌層、鼻咽、網膜(omentum)、口腔、卵巢、胰臟、腮腺、周邊神經系統腹膜、胸膜、前列腺、唾腺、乙狀結腸、皮膚、小腸、軟組織、脾臟、胃、睪丸、胸腺、甲狀腺、舌、扁桃腺、氣管、子宮、陰門、白血球細胞。

【0322】癌症可以屬於特定類型。癌症類型之實例包括星細胞瘤、癌(carcinoma)(例如腺癌、肝細胞癌、髓質癌、乳突癌、鱗狀細胞癌)、神經膠質瘤、淋巴瘤、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、腦脊髓膜瘤、神經母細胞瘤、肉瘤(例如血管肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤)。

【0323】如本文中所使用之「癌症」可包含下列之一者或多者：急性淋巴球白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、腎上腺皮質癌、肛門癌、膀胱癌、

血癌、骨癌、腦腫瘤、乳癌、女性生殖系統癌症、男性生殖系統癌症、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期橫紋肌肉瘤、兒童期肉瘤、慢性淋巴球白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、結腸和直腸癌、結腸癌、子宮內膜癌、子宮內膜肉瘤、食道癌、眼睛癌症、膽囊癌、胃癌、胃腸道癌、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌、何杰金氏(Hodgkin)淋巴瘤、下咽癌、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、腎癌、喉癌、白血病、白血病、肝癌、肺癌、惡性纖維組織細胞瘤、惡性胸腺瘤、黑色素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經系統癌症、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽部癌、腦下垂體腫瘤、漿細胞贅瘤、原發CNS淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、呼吸系統、視網膜胚細胞瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、胃癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿系統癌、子宮肉瘤、陰道癌、血管系統、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)及威爾姆斯(Wilms')腫瘤。

【0324】 依據本發明的各種態樣，該方法可以包含下列之一者或多者(例如在腎損傷的情況中)：

降低腎組織及/或腎細胞之壞死；

降低腎臟及/或腎組織之纖維化；

降低腎臟及/或腎組織內之膠原蛋白含量及/或抑制膠原蛋白沈積；

增加/維持腎功能；

增加/維持尿排出量；

降低尿的白蛋白/肌酸酐之比率；

降低的血清肌酸酐位準；

降低的血清尿素位準；

降低血清TGFβ1位準；

增加/維持腎臟重量；

增加/維持腎皮質體積；

增加/維持體重；

抑制小管上皮細胞之上皮至間質細胞轉化；

降低腎臟內之ACTA2+ve細胞的數目/比例；

降低腎細胞及/或腎臟及/或腎組織內之SNAIL表現；及

增加/維持腎細胞及/或腎臟及/或腎組織內之E-鈣黏蛋白表現。

投予

【0325】 一種能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑較佳係以「治療有效」或「預防有效」量投予，此量足以顯示對個體之益處。

【0326】 在一些具體例中，該製劑可在腎損傷之前、聯合或之後投予，例如投予或消費腎毒性醫藥或暴露於環境來源的腎損傷。

【0327】 投予的實際量及投予的速率及時間過程會取決於腎損傷的本質及嚴重性及該製劑的本質。治療的處方，例如決定劑量等等，係在普通科醫生及其他醫生的責任範圍內，並且典型地要考慮要治療的疾病/障礙、個別個體的狀況、遞送的位置、投予的方法以及開業醫生已知的其他因素。以上提及的技術與程序之實例可以於Remington's Pharmaceutical Sciences，第20版，2000, pub. Lippincott, Williams & Wilkins內找到。

【0328】 可以提供多重劑量的製劑。一或多劑量或是各劑量可以伴隨著另一種治療製劑之同時或相繼投予。

【0329】 多重的劑量可以相隔預定的時間間隔，時間間隔可以選自於下列其中之一者：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或31天，或是1、2、3、4、5或6個月。作為舉例，可以每7、14、21或28天(加或減3、2或1天)給予劑量

一次。

【0330】 於治療應用方面，能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑較佳與熟習此項技術者熟知的一或多種其他藥學上可接受的成分一起調配為藥劑或藥品，該等藥學上可接受的成分，包括但不限於：藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑、稀釋劑、填充劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、潤滑劑、穩定劑、增溶劑、界面活性劑(例如潤濕劑)、掩蔽劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

【0331】 如本文所用，術語「藥學上可接受的」係關於化合物、成分、材料、組成物、劑量形式等，其在合理的醫療判斷之範疇內，適用於與所討論之個體(例如人類)的組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相匹配。各載劑、佐劑、賦形劑等必須在與調配物之其他成分相容的意義上亦為「可接受的」。

【0332】 合適的載劑、佐劑、賦形劑等可見於標準醫藥教材，例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990；及Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第2版, 1994。

【0333】 調配物可藉由藥劑學技藝中熟知之任何方法來製備。此類方法包括使活性化合物與構成一或多種附屬成分之載劑締合的步驟。一般而言，調配物藉由均一地且緊密地使活性化合物與載劑(例如液體載劑、細粉狀固體載劑等)締合，且隨後必要時使產物進行成形來製備。

【0334】 該組成物可以予以製備供局部、非經腸、全身性、靜脈內、動脈內、肌肉內、鞘內、眼內、結膜內、皮下的、口服或經皮之投予途徑，經皮之投予途徑可包括注射。可注射的調配物可包含所選製劑配於無菌或等滲透壓性介質中。可根據製劑及要治療的疾病/障礙/病況來選擇調配物及投予模式。

【0335】 在某些情況下，一種如本文所描述的物件(例如製劑/組成物)係與用於腎損傷有關連之疾病/障礙/病況的治療聯合用於如本文所述地投予用於治

療。合適腎損傷有關連之疾病/障礙/病況的治療為本技藝已知的。一種組成物可以單獨投予或組合以其他的治療同時或相繼投予，取決於要治療的疾病/障礙/病況。舉例而言，該物件可以在該治療之前、在同樣的時間或之後投予。該物件及治療可以一起調配在，例如以上所述的調配物內，或分開調配。

IL-11及IL-11之受體的偵測

【0336】 本發明的一些態樣及具體例係關於偵測從一個體獲得的樣本內之IL-11或IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)的表現。

【0337】 在一些態樣及具體例中，本發明係關於IL-11或IL-11之受體(如編碼各別的IL-11或IL-11之受體的蛋白或寡核苷酸)的向上調節表現(過度表現)且偵測此向上調節作為用能抑制IL-11作用之製劑或用能預防或降低IL-11或IL-11之受體的表現之製劑來治療的適合性之指示劑。

【0338】 向上調節表現包含比一特定類型的細胞或組織通常預料的位準更大位準的表現。向上調節可藉由測量一細胞或組織內相關因子的表現位準來判定。從個體獲得的一細胞或組織樣本的表現位準與相關因子的表現參考位準，例如代表相同或對應的細胞或組織類型之相關因子的正常表現位準之值或值域，之間可以進行比較。在一些具體例中，參考位準可藉由偵測對照樣本內例如從健康個體或從同一個體的健康組織的對應的細胞或組織內，的IL-11或IL-11之受體的表現來判定。在一些具體例中，可從標準曲線或資料集獲得參考位準。

【0339】 表現位準可定量用於絕對比較，或可以進行相對比較。

【0340】 在一些具體例中，當測試樣本的表現位準為參考位準的表現位準之至少1.1倍時，IL-11或IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)之向上調節可認為是存在的。更佳地，表現位準可選自於參考位準的表現位準之至少1.2、至少1.3、至少1.4、至少1.5、至少1.6、至少1.7、至少

1.8、至少1.9、至少2.0、至少2.1、至少2.2、至少2.3、至少2.4至少2.5、至少2.6、至少2.7、至少2.8、至少2.9、至少3.0、至少3.5、至少4.0、至少5.0、至少6.0、至少7.0、至少8.0、至少9.0、或至少10.0倍中之一者。

【0341】可藉由一些已知的活體外分析技術中之一者來判定表現位準，例如PCR為基的分析法、原位雜交分析、流動式細胞測量術分析、免疫學或免疫細胞化學分析。

【0342】作為舉例，合適的技術涉及一種偵測一樣本內之IL-11或IL-11之受體位準的方法，其係藉由使該樣本與一種能結合IL-11或IL-11之受體之製劑接觸且偵測該製劑與IL-11或IL-11之受體形成的錯合物。該製劑可能為任何合適的結合分子，例如一抗體、多肽、胜肽、寡核苷酸、適配體或小分子，且可選擇性地標記以允許偵測，例如視覺化形成的錯合物。合適的標記及其等之偵測手段為熟悉此藝者熟知的且包括螢光標記(例如螢光素、玫瑰紅、曙紅及NDB、綠螢光蛋白(GFP)、稀土族如鎔(Eu)、鉕(Tb)及釔(Sm)之螯合物、四甲基玫瑰紅、紅色螢光染劑(Texas Red)、4-甲基繖形酮、7-胺基-4-甲基香豆素、Cy3、Cy5)、同位素標識、放射性同位素(例如³²P、³³P、³⁵S)、化學發光標記(例如吖啶酯(acridinium ester)、發光胺(luminol)、異發光胺)、酵素(例如過氧化物酶、鹼性磷酸酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶、螢光素酶)、抗體、配體及受體。偵測技術為熟悉此藝者熟知的且可挑選以與標記製劑相對應。合適的技術包括寡核苷酸標籤之PCR擴增、質譜法、於例如藉由報告基因蛋白之受質的酵素轉化後偵測螢光或顏色，或偵測放射性。

【0343】分析可予以配置成要定量一樣本內之IL-11或IL-11之受體的量。從一測試樣本內之IL-11或IL-11之受體的定量的量可與參考值相比，且該比較用來判定該測試樣本是否含有比參考值的IL-11或IL-11之受體的量更高或更低的IL-11或IL-11之受體的量達一定程度的統計顯著性。

【0344】 偵測的IL-11或IL-11之受體的定量可用於判定編碼IL-11或IL-11之受體的基因之向上或向下調節或擴增。在測試樣本含纖維變性細胞的情況下，此種向上調節、向下調節或擴增可與參考值相比以判定是否存在任何統計上顯著的差異。

【0345】 從個體獲得的樣本可為任何一種。一生物樣本可以取自於任何組織或身體的流體，例如一血液樣本、血液衍生的樣本、血清樣本、淋巴樣本、精液樣本、唾液樣本、滑液樣本。血液衍生的樣本可選自於患者血液選出的部分，例如包含挑選的細胞的部分或血漿或血清部分。一樣本可以包含一組織樣本或活體組織切片；或自個體單離的細胞。樣本可以藉由已知的技術來採集，例如活體組織切片或針抽吸。樣本可以儲存及/或加工用於後續IL-11表現位準之判定。

【0346】 樣本可以用於判定取得樣本的個體內之IL-11或IL-11之受體的向上調節。

【0347】 在一些較佳具體例中，樣本可以為一組織樣本例如活體組織切片，取自於腎臟組織、心臟組織、內臟器官組織、呼吸系統器官組織或泌尿/腎臟系統組織。一樣本可以包含細胞。

【0348】 可根據該個體有IL-11或IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)表現的向上調節位準之判定來選擇一個體用於如本發明之療法/預防。IL-11或IL-11之受體的向上調節表現可作為合適用一種能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑的治療之腎損傷及/或與腎損傷性有關連之一障礙、疾病或病況的標識。

【0349】 向上調節可能是在一特定的組織內或於一特定的組織所挑選的細胞內。較佳的組織可以為腎臟/腎臟(kidney/renal)組織。亦可判定循環流體，例如血液或血液衍生的樣本之IL-11或IL-11之受體的向上調節表現。向上調節可能

是細胞外IL-11或IL-11R α 。在一些具體例中，表現可能是局部或全身性地向上調節。

【0350】 於選擇後，一個體可投予一種能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑。

診斷及預後

【0351】 IL-11或IL-11之受體(如IL-11R α 、gp130、或包含IL-11R α 及/或gp130之錯合物)的向上調節表現之偵測亦可用於一種診斷腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，識別處於發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險之一個體的方法中，及預後或預測一個體對用一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑之治療的反應的方法中。

【0352】 「發展(Developing)」、「發展(development)」及其他形式的「發展(develop)」可指一障礙/疾病的開始或一障礙/疾病的延續或進展。

【0353】 在一些具體例中，一個體可以例如根據個體身體內或個體身體挑選的細胞/組織內存在指示腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的其他症狀，而為疑似有或患有腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，或例如因為遺傳素因或暴露於已知為腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險因子的環境條件，而認為處於發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險。判定IL-11或IL-11之受體的向上調節表現可證實一種診斷或疑似診斷，或可證實該個體係處於發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險。該判定亦可診斷腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況或作為適合用一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑之治療的素因。

【0354】 因此，可提供一種針對有或疑似有腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之一個體提供一預後的方法，該方法包含判定從該個體獲

得的一樣本內的IL-11或IL-11之受體表現是否是向上調節的，以及根據該判定，提供用一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑的治療之該個體的預後。

【0355】 在一些態樣中，診斷的方法或預後或預測個體對用一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑之治療反應的方法可能不需要判定IL-11或IL-11之受體的表現，而可能是以判定該個體內可預測表現或活性向上調節之遺傳因子為根據。此等遺傳因子可包括判定IL-11、IL-11R α 及/或gp130之基因突變、單核苷酸多型性(SNPs)或基因擴增，其等係相關於及/或可預測表現或活性及/或IL-11媒介的訊息傳導之向上調節。使用遺傳因子來預測疾病狀態的素因或對治療的反應為本技藝已知的，例如參見Peter Stärkel Gut 2008；57:440-442；Wright等人，Mol. Cell. Biol. March 2010 vol. 30 no. 6 1411-1420。

【0356】 遺傳因子可藉由熟悉此藝者已知的方法來分析，包括PCR為基的分析法，例如定量PCR、競爭性PCR。藉由判定例如從一個體獲得的樣本內遺傳因子的存在，可證實一診斷，及/或一個體可分類為處於發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險，及/或一個體可確定為適用於一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑之治療。

【0357】 一些方法可能包含判定與IL-11分泌或與腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況發展的感受性有關聯之一或多種SNPs存在。SNPs通床為雙對偶基因且因而能很容易地使用熟悉此藝者已知的一些慣用分析法中之一者來判定(例如參見Anthony J. Brookes. The essence of SNPs. Gene 第234卷，第2期，1999年七月8日，177-186；Fan等人，Highly Parallel SNP Genotyping. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2003. 68: 69-78；Matsuzaki等人，Parallel Genotyping of Over 10,000 SNPs using a one-primer assay on a high-density oligonucleotide array. Genome Res. 2004. 14: 414-425)。

【0358】 該方法可包含判定從一個體獲得的樣本內存在SNP對偶基因。在

一些具體例中，判定存在次要對偶基因可能與增高的IL-11分泌或與腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況發展的感受性有關聯。

【0359】 因此，於本發明的一個態樣中提供一種篩選一個體的方法，該方法包含：

從該個體獲得一核酸；

判定該樣本於WO 2017/103108 A1(併入於此以作為參考資料)的圖33、圖34或圖35內列出的一或多種SNPs之多型核苷酸位置處存在哪個對偶基因，或與列出的SNPs中之一者有 $r^2 \geq 0.8$ 之連鎖不平衡的一SNP。

【0360】 該判定步驟可包含判定該樣本內次要對偶基因是否存在於挑選的多型核苷酸位置處。其可包含判定0、1或2個次要對偶基因是否存在。

【0361】 該篩選方法可以為一種判定該個體發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之感受性的方法或一種如本文所述之診斷或預後的方法，或形成其之一部分。

【0362】 該方法可進一步包含確認該個體為有發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況之感受性、或增高的風險之步驟，例如設若該個體經判定於多型核苷酸位置具有一次要對偶基因。該方法可進一步包含下列步驟：挑選用一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑之治療的個體及/或投予一種能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑給該個體俾以於該個體內提供一種用於腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的治療或俾以於該個體內預防腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的發展或進展。

【0363】 在一些具體例中，一種診斷腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，識別處於發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險之個體的方法，及預後或預測一個體對用一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑之治療的反應的方法，使用不是偵測IL-11或IL-11之受體或遺傳因子

的向上調節表現之指示劑。

【0364】 在一些具體例中，一種診斷腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，識別處於發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險之個體的方法，及預後或預測一個體對用一能抑制IL-11媒介的訊息傳導之製劑之治療的反應的方法，係根據偵測、測量及/或識別下列指示劑之一者或多者或執行下列分析中之一者：

- 提升的血清肌酸酐、血尿素及/或氮
- 尿的鈉及肌酸酐位準
- 降低的尿排出量
- 腎超音波掃描術以確定小管阻塞存在/不存在
- 腎活體組織切片
- 執行尿分析。

【0365】 實驗室腎測試的參考位準可於例如 *同前* Rahman 等人乙文內找到，該文係以其之全體藉此併入以作為參考資料。

【0366】 診斷或預後方法可於活體外對獲自個體之樣本執行，或在獲自個體之樣本加工之後執行。一旦採集樣本，活體外診斷或預後方法執行時並不需要患者在場且因而該方法可以為一種不於人類或動物體實施的方法。從個體獲得的樣本可如上文所描述為任何一種。

【0367】 其他的診斷或預後測試可與本文所述的該等聯合使用以提升診斷或預後的準確度或用於證實使用本文所述之測試所獲得的結果。

個體

【0368】 個體可以為動物或人類。個體較佳為哺乳動物，更佳為人類。個體可為非人類哺乳動物，但更佳為人類。個體可為雄性或雌性。個體可為患者。個體可能有如本文所述的腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況。

個體可能已診斷為有需要治療之腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，可能疑似有此類腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況，或可能處於發展腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的風險。

【0369】 於如本發明之具體例中，個體較佳為人類個體。於如本發明之具體例中，可以根據腎損傷及/或與腎損傷有關連之一障礙、疾病或病況的某些標誌的特徵化來挑選依據該方法治療的個體。

【0370】 在一些具體例中，個體可能為經投予一藥物或醫藥俾以治療一種可能或可能不顯現於腎臟組織內疾病、障礙或病況的個體。個體可能已經發展出由於例如此治療的副作用引的起藥物誘發的腎損傷。可根據已經發展出此藥物誘發的腎損傷而挑選個體用於如本發明之治療或預防療法。

【0371】 在一些具體例中，個體可能已經接受化學治療劑的治療，或是可能正在接受化學治療劑的治療。個體可能有或疑似有癌症或從癌症恢復或緩解，以及化學治療劑的投予可能形成個體治療的一部分。因此，個體可能為具有化學治療劑誘發的腎損傷、化學治療劑誘發的急性腎損傷或化學治療劑誘發的腎毒性。

【0372】 一些較佳具體例中，個體可能已經接受順鉑的治療，或是可能正在接受順鉑的治療。個體可能有或疑似有癌症或從癌症恢復或緩解，以及順鉑的投予可能形成個體治療的一部分。因此，個體可能為具有順鉑誘發的腎損傷、順鉑誘發的急性腎損傷或順鉑誘發的腎毒性。

【0373】 一個體可選擇性地接受間歇性或規則的透析。

序列同一性

【0374】 可按熟悉此藝者已知的各種方法來完成用於判定二或多個胺基酸或核酸序列之間的同一性百分比之成對與多重序列排列比對，舉例而言使用可公開取得的電腦軟體諸如 ClustalOmega(Söding, J. 2005, *Bioinformatics* 21,

951-960)、T-coffee(Notredame等人之2000, *J. Mol. Biol.* (2000) 302, 205-217)、Kalign(Lassmann and Sonnhammer 2005, *BMC Bioinformatics*, 6(298)) 及MAFFT(Katoh and Standley 2013, *Molecular Biology and Evolution*, 30(4) 772–780 軟體。當使用此軟體時,較佳採用,例如空格(gap)罰分或擴展罰分之預設參數。

序列

序列辨識編號:	說明	序列
1	人類IL-11 (UniProt P20809)	MNCVCRLVLVVLWLWPDTA VAPGPPPGPPRVSPDPRAELDSTVLLTRSLADTRQLAAQ LRDKFPADGDHNLDSLPTLAMSAGALGALQLPGVLTRLRADLLSYLRHVQWLRRAGGS SLKTLEPELGTQLARLDRLRLRLQLLSRLALPQPPDPAPPLAPPSSAWGGIRAAHAIL GGLHLTLDWAVRGLLLKTRL
2	人類gp130 (UniProt P40189-1)	MLTLQTWLVQALFIFLTTESTGELLDPGCIYSPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFH VNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITIIS GLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPT SCTVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLVINSEELSSIL KLTWNTNPSIKSVILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRC MKEDGKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEFA NGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVL TIP ACD FQATHPVMDLKAFFKDNMLWVEWTTTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDWQED GTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKPTVTRTKKVGKN EAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSTHEYTLSSLTSDTL YMV RM AAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIAIVVPVCLAFLLTLLGVLFVCFNKRDLIKKHIW PNVDPDSKSHIAQWSPHTPPRHNFNSKDQMYSDGNFTDVSVEIEANDKKPFPEDLKSL DLFKKEKINTEGHSSGIGGSSCMSSSRPSISSSDENESSQNTSSTVQYSTVHSGYRHQVP SVQVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGGDGILPRQYQYFKQNCSEQHESPDISHFE RSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCGSGQMCMFQEVSAADAFGPGTEGQVERFETV GMEAAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYMPQ
3	人類 IL-11Rα(UniProt Q14626)	MSSSCSLSRVLVAVATALVSASSPCPAWGPPGVQYQGPGRSVKLCCPGVTAGDPVS WFRDGEPKLLQGPDSGLGHELVLAAQADSTDEGTICQTLDGALGGTVTLQLGYPPARP VVSCQAADYENFSCTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGPWPCPDPL GAARCVVHGAEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVLSQILRPDPQGLRVESVPGYPR RLRASWTPASWPCQPHFLKFRLLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVR VSARDFLDAGTWSTWSPEAWGTPSTGTIPKEIPAWGQLHTQPEVEPQVDSPAPPRSLQP HPRLLDHRDSVEQVAVLASLGILSFLGLVAGALALGLWLRRLRRGGKDGSPKPGFLASVI PVDRRPGAPNL
4	siRNA標靶IL-11	CCTTCCAAAGCCAGATCTT
5	siRNA標靶IL-11	GCCTGGGCAGGAACATATA
6	siRNA標靶IL-11	CCTGGGCAGGAACATATAT
7	siRNA標靶IL-11	GGTTCATTATGGCTGTGTT
8	siRNA標靶IL-11Rα	GGACCATACCAAAGGAGAT
9	siRNA標靶IL-11Rα	GCGTCTTTGGGAATCCTTT
10	siRNA標靶IL-11Rα	GCAGGACAGTAGATCCCT
11	siRNA標靶IL-11Rα	GCTCAAGGAACGTGTGTAA
12	向 IL-11 的 siRNA(NM_000641 .3)	CCUUCCAAAGCCAGAUUUdTdT-AAGAUCUGGCUUUGGAAGGdTdT
13	向 IL-11 的 siRNA(NM_000641 .3)	GCCUGGGCAGGAACAUUAUdTdT-UAUAUGUCCUGCCCAGGCdTdT
14	向 IL-11 的 siRNA(NM_000641 .3)	CCUGGGCAGGAACAUUAUdTdT-AUAUAUGUCCUGCCCAGGdTdT
15	向 IL-11 的 siRNA(NM_000641 .3)	GGUUCAUUAUGGCUGUGUUdTdT-AACACAGCCAUAAUGAACCDdTdT
16	向IL-11Rα的siRNA (U32324.1)	GGACCAUACCAAAGGAGAUdTdT-AUCUCCUUUGGU AUGGUCCdTdT

17	向IL-11Rα的siRNA (U32324.1)	GCGUCUUUGGGAUCCCUUdTdT-AAAGGAUCCCAAAGACGcTdT
18	向IL-11Rα的siRNA (U32324.1)	GCAGGACAGUAGAUCCCUAdTdT-UAGGGAUCUACUGUCCUGCdTdT
19	向IL-11Rα的siRNA (U32324.1)	GCUCAAGGAACGUGUGUAAdTdT-UUACACACGUUCCUUGAGCdTdT
20	20個胺基酸鏈接子	GPAGQSGGGGSGGGSGGGSV
21	超IL-11 (IL-11Rα:IL-11 融合)	MSSSCSGLSRVLVAVATALVSASSPCQAWGPPGVQYQGPGRSVKLCCPGVTAGDPVS WFRDGEPKLLQGPDSSLGHELVLAQADSTDEGTICQTLDGALGGTVTLQLGYPPARP VVSCQAADYENFSTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGPWPCPDPL GAARCVVHGAEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVLSQILRPDPQGLRVESVPGYPR RLRASWTPASWPCQPHFLKFRLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVR VSARDFLDAGTWSTWSPEAWGTPSTGPAGQSGGGGSGGGSGGGSVPGPPGPVRVSP DPRAELDSTVLLTRSLADTRQLAAQLRDKFPADGDHNLDSLPTLAMSAGALGALQLP GVLTRLRADLLSYLRHVQWLRRAAGSSSLKLEPELGTQLARLDRLRLRLQLMSRLALP QPPDPAPPLAPPSSAWGGIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLLLKTRL
22	Enx203 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFDYNMDWVKQSHGKSLSEWIGDINPHNGGPI YNQKFTGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDNAVYYCARGELGHWYFDVWGQGTITV VSS
23	Enx203 VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYIHQYQKPGQPPKLLIYLASNLD SGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRDLPTTFGGGTKLEIK
24	Enx209 VH	QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKASGYFTFTNYWMHWLKRQPVQGLEWIGNIGPSDSKT HYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARGDYVLFTYWGQGTITV SA
25	Enx209 VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQISNNLHWYQKQKSHAPRLLIKYASQSIGIPARF SGSGSGTDFTLSFSSLETEDFAVYFCQSQYSWPLTFGGGTKLEIK
26	Enx108A VH	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSN KYYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRADTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITV VSS
27	Enx108A VL	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLCTGTSSDVGGYNYVSWYQHYPGKAPKLMIFDVNERSSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEEADYYCASYAGRYTWMFGGGTKVTVLG
28	Enx108A hIgG4 (L248E, S241P) HC	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSN KYYADSVKGRFTISRDNSTNTLYLQMNSLRADTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTITV VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
29	Enx108A λ LC	QSALTQPRSVSGSPGQSVTLCTGTSSDVGGYNYVSWYQHYPGKAPKLMIFDVNERSSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEEADYYCASYAGRYTWMFGGGTKVTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
30	hEnx203 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFDYNMDWVKQAPGQRLEWIGDINPHNGGP IYNQKFTGRATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWYFDVWGQGTITV TVSS
31	hEnx203 VL	DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHQYQKPGQAPRLLIYLASNLD SGVPARFSGSGSGTDFTLTISLSEEDFAVYYCQHSRDLPTTFGGGTKLEIK
32	hEnx209 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTFTNYWMHWLRQRPQGQGLEWIGNIGPSDSK THYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDYVLFTYWGQGTITV VSS
33	hEnx209 VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQISNNLHWYQKPGQAPRLLIKYASQSIGIPARF SGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQSQYSWPLTFGGGTKLEIK
34	Enx108A VH CDR1	SYGMH
35	Enx108A VH CDR2	VISYDGSNKYYADSVKG
36	Enx108A VH CDR3	IGATDPLDY
37	Enx108A VL CDR1	TGTSSDVGGYNYVS
38	Enx108A VL CDR2	DVNERSS
39	Enx108A VL CDR3	ASYAGRYTWM
40	Enx203, hEnx203 VH CDR1	DYNMD
41	Enx203, hEnx203 VH CDR2	DINPHNGGPIYNQKFTG
42	Enx203, hEnx203 VH CDR3	GELGHWYFDV
43	Enx203, hEnx203 VL CDR1	RASKSVSTSGYSYIH
44	Enx203, hEnx203	LASNLD

	VL CDR2	
45	Enx203, hEnx203 VL CDR3	QHSRDLPT
46	Enx209, hEnx209 VH CDR1	NYWMH
47	Enx209, hEnx209 VH CDR2	NIGPSDSKTHYNQKFKD
48	Enx209, hEnx209 VH CDR3	GDYVLFTY
49	Enx209, hEnx209 VL CDR1	RASQSISSNLH
50	Enx209, hEnx209 VL CDR2	YASQSISS
51	Enx209, hEnx209 VL CDR3	QQSYSWPLT
52	人類 IGHG1 恆定 (K214R, D356E, L358M)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
53	人類 IGHG4 恆定 (L248E, S241P)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
54	人類IGKC恆定	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
55	人類IGLC2恆定	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
56	hEnx203 hIgG1 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFDYNMDWVKQAPGQRLEWIGDINPHNGGP IYNQKFTGRAITLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGELGHWFYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
57	hEnx203 κ LC	DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYIHWYQQKPGQAPRLIYLASNLDSGVPARFSGSGSGTDFTLTISLSEEDFATYYCQHSRDLPTFGQGTLKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
58	hEnx209 hIgG4 (L248E, S241P) HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYWMHWLRQRPQGQLEWIGNIGPSDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDYVLFTYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
59	hEnx209 kappa LC	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSNLHWYQQKPGQAPRLIKYASQSISSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFATYYCQQSYSWPLTFGQGTLKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

【0375】 本發明包括所述之態樣與較佳特徵之組合，當此組合顯然不允許或明確表示需避免者時除外。

【0376】 前述說明或隨後的申請專利範圍或附圖內所揭示的特徵，視情況而定以其等之特定形式，或一種執行所揭示的功能之構件，或一種用於獲得所

揭示的結果之方法(method)或方法(process)來表示，可能分開地或以這些特徵的任何組合，用於實現多種形式之本發明。

【0377】 為了避免任何疑問，本文提供的任何理論性解釋係提供用於增進讀者之理解。本發明人不希望受此等理論性解釋任一者之束縛。

【0378】 本文中使用之節標題僅僅係為了編制的目的以及不被解釋為限制所說明的主題。

【0379】 貫穿本說明書，包括隨後的申請專利範圍，除非上下文另外要求，否則應理解用字「包含(comprise)」及「包括(include)」，以及變體例如「包含(comprises)」、「包含(comprising)」及「包括(including)」是暗示含括所述的整數或步驟或是整數或步驟組，但是不排除任何其他的整數或步驟或是整數或步驟組。

【0380】 必須注意到，當使用於本說明書及隨附的申請專利範圍中，除非上下文另外明確指定，否則單數形式「一(a)」、「一(an)」以及「該」包括複數的指示對象。範圍於本文中可表達為由「大約」一特定的數值及/或至「大約」另一特定的數值。當表達此一範圍時，另一具體例會包括由該一特定的數值及/或至另一特定的數值。同樣地，當用先行詞「大約」、以近似值表達數值時，會瞭解到該特定的數值構成另一具體例。術語「大約」關於一數值係可選擇的且意思是舉例而言 $\pm 10\%$ 。

【0381】 本文所述之方法可執行於，或產物可存在於活體外、擬體內(ex vivo)或活體內。術語「活體外」打算包含以實驗室條件或於培養物內的材料、生物物質、細胞及/或組織進行的實驗，而術語「活體內」打算包含以完整的多細胞生物進行的實驗及程序。「擬體內」係指某事物在生物之外，例如於人類或動物體外存在或發生，其可能於取自於該生物的組織(例如整個器官)或細胞上。

【0382】亦明確預期本文所揭示之核酸序列的反向互補物。

關於標準的分子生物學技術，參見Sambrook, J., Russel, D.W. Molecular Cloning, A Laboratory Manual. 3 ed. 2001, Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press。

【0383】現在將參照附圖討論本發明的態樣及具體例。進一步的態樣與具體例對於熟悉此藝者會是明顯的。本文中提及的全部文件係併入本文中以作為參考資料。雖然本發明已結合如下所述的例示性具體例予以說明，但是當給出本揭露內容時許多等效修飾及變異對於熟悉此藝者會是明顯的。因此，如上所述之本發明例示性具體例一般認為是說明性的而不是限制性的。所述的具體例可以進行各種更改而不背離本發明的精神與範疇。

【圖式簡單說明】

【0384】現在將參照所附圖式來論述用於說明本發明的原理之具體例與實驗。

【0385】**圖1.**顯微照片顯示中和抗IL-11抗體預防從AKI進展成CKD，相較於IgG對照抗體而言。小鼠經受葉酸誘發的腎損傷(急性小管壞死(ATN)及續發性纖維化的模式)且投予IgG對照、Enx203(抗IL-11抗體)或ENx209(抗IL-11R α 抗體)。在28天後收穫腎臟且使用於梅森氏三色染色(Masson's trichrome staining)。二種抗體對降低膠原蛋白沈積均非常有效。

【0386】**圖2A及2B.**圖表顯示中和抗IL-11抗體預防AKI進展。小鼠經受葉酸誘發的腎損傷且投予IgG對照或抗IL-11抗體(Enx203, AB1)或抗IL-11R α 抗體(ENx209, AB2)。於28天，採集腎臟用於HPA膠原蛋白分析以及評估血清尿(代謝籠中採集)之尿的白蛋白/肌酸酐之比率。註解-第2天治療組之間的腎損傷標誌相似其顯示出均等的起始腎損壞位準但是接受抗IL-11療法的小鼠大幅地恢復功能而接受IgG的該等之功能恢復不太有效。**(2A)**顯示經受不同治療的小鼠於第28天

的腎膠原蛋白含量，及**(2B)**顯示尿的白蛋白/肌酸酐之比率。

【0387】 圖3.圖表及影像顯示ENx203與ENx209對於腎損傷反應及ERK活化之劑量依賴性效應。用葉酸來處理動物且於損傷前一小時注射抗體。於28天之後評估腎膠原蛋白含量。兩週一次用10mg/kg或20mg/kg及IgG對照抗體來治療動物。觀察到組之間沒有差異且兩組的動物都繪製在一起。葉酸之腎損傷模式非常嚴重(參見圖4)。然而，即使在強化學刺激的情況中，低達5mg/kg每週兩次的劑量之ENx203還是非常有效的(上組)。個別的點表示生物性重複。數據顯示為平均 $\pm$ SD。抗體注射兩週一次(biw.)及三週一次(triw.)。監測纖維變性的腎臟內之IL-11媒介的ERK活化作為標靶銜接(target engagement)之讀出(下組)，本發明人能夠展現出每週兩次1mg/kg之ExN203的效應。

【0388】 圖4A至4C.圖表顯示ENx203與ENx209對於**(4A)**血清肌酸酐、**(4B)**血清尿素及**(4C)**血清TGFB1位準之劑量依賴性效應。用葉酸來處理動物且於損傷前一小時注射抗體。於28天之後評估血清標誌的位準。兩週一次用10mg/kg或20mg/kg及IgG對照抗體來治療動物。觀察到組之間沒有差異且兩組的動物都繪製在一起。個別的點表示生物性重複。數據顯示為平均 $\pm$ SD。抗體注射兩週一次(biw.)及三週一次(triw.)。

【0389】 圖5A至5C.圖表顯示用**(5A)** ENx108A (IgG1)、**(5B)** ENx203或**(5C)** ENx209之治療對於AKI進展的效應。用葉酸來處理小鼠且從1天前也用給定濃度之抗體來治療(兩週一次)。於腎損傷後21天判定腎膠原蛋白含量。資料點表示個別的動物且所有的數據是並行產生的，所以個別的抗體可互相比較。各抗體繪製完全相同的基線及IgG對照動物以促進資料詮釋。數據為平均 $\pm$ s.d.; 點表示每組的動物。雙尾唐奈特氏(Dunnett)檢定，校正的P值。

【0390】 圖6A及6B.圖表顯示小鼠之*Il-11ra*之纖維母細胞特異性剔除保護其免受AKI。動物在葉酸的腎損傷前用太莫西芬(tamoxifen)來處理以從Colla1+ve

細胞刪失IL-11ra1。於21天後，(6A)使用HPA分析法來評估膠原蛋白含量及(6B)經由血清尿素位準來判定腎功能。動物保護到相似於抗體治療期間的位準，暗示IL-11活性對於纖維母細胞的腎損傷及官能不良之致病機轉起重要作用。希達克校正的P值。

【0391】圖7A至7F.有關從AKI後第3天之抗IL-11療法的效應之示意圖、圖表及影像。(7A)葉酸投予及抗體治療的時間選擇之示意圖。(7B)接受抗IL-11療法的小鼠於接受抗IL-11療法不久之後體重增加。(7C)在研究期間的最後，相較於接受IgG的小鼠而言，接受抗IL-11療法的小鼠的腎臟重量較高、(7D)腎膠原蛋白較少、(7E)尿排出量正常以及(7F)總體形態學有改善。

【0392】圖8A至8F. 示意圖、圖表及影像顯示ENx203治療逆轉腎損傷及官能不良以及誘發腎臟再生。(8A)葉酸投予及抗體治療的時間選擇之示意圖。建立葉酸之腎損傷模式，且不治療動物直到損傷後21天後為止。此導致腎功能嚴重的降低且腎膠原蛋白含量增加。繼而起始抗體治療，以及藉由評估血清尿素位準及膠原蛋白含量之腎功能分析係於治療後3、6、9及12週執行。此相較於第21天治療前的動物而言，ENx203治療的動物顯示明顯(8B)降低的膠原蛋白含量，及(8C)腎功能改善。雖然腎臟含有較少的膠原蛋白，其等仍然(8D)體重有增加及(8E)、(8F)看起來凸起較少且組織學較健康(腎臟截面，3隻動物)。校正多重檢定之P值且顯示以後的時間點與FA 21d組之間的差異(奈特氏(Dunnett)檢定)。數據顯示為平均±SD。

【0393】圖9.影像顯示ENx203治療降低膠原蛋白含量且促進回復正常的腎實質及皮質體積。來自葉酸(FA)損傷後第21天(D21)的小鼠或對照小鼠然後從FA損傷後D21用IgG或抗IL-11治療3、6、9或12週小鼠的腎臟中段之梅森氏三色染色。

【0394】圖10.影像顯示圖9所示的的腎皮質影像之高倍放大視圖。來自葉

酸(FA)損傷後第21天(D21)的小鼠或對照小鼠然後從FA損傷後D21用IgG或抗IL-11治療3、6、9或12週小鼠的腎臟中段之梅森氏三色染色。

【0395】圖11A及11B.圖表顯示於已確立的損傷後之ENx203治療誘發體重增加及導致尿的ACR逆轉50%。執行葉酸之腎損傷模式且不治療動物直到於損傷後21天後。繼而起始抗體治療，以及持續評估動物重量。(11A) ENx203治療的動物於起始治療後便開始恢復體重。(11B)尿的白蛋白：肌酸酐之比率與損傷後3週時的開始位準相比，在療法的12週之前逆轉達~50%。

【0396】圖12A及12B.圖表顯示TGFB1驅動的小管上皮細胞之部份上皮間質轉化(epithelial-mesenchymal transformation)為IL-11依賴性的。用TGFB1、IL-11(5ng/ml, 24h)或TGFB1及抗體(2μg/ml, 24h)刺激人類初級小管上皮細胞。(12A)ACTA2⁺細胞的百分比及(12B)膠原蛋白表現係於Operetta高內涵成像平台上監測。

【0397】圖13.有關TGFB1驅動的小管上皮細胞之部份上皮間質轉化之影像。頂部，用IL-11(2.5-20ng/ml, 24h)刺激人類初級小管上皮細胞。使用Operetta高內涵成像來使利用玫瑰紅-鬼筆環肽(rhodamine-phalloidin)之肌動蛋白應力纖維形成視覺化。底部，視覺表現細胞內之膠原蛋白表現。

【0398】圖14A及14B.影像及圖表顯示小管上皮細胞(TECs)之從根本上很重要的Snail因子表現為IL-11依賴性的。在IgG或抗IL-11抗體(ENx203)存在下、用IL-11或TGFB刺激初級人類TECs且使用Operetta成像平台來偵測Snail或ACTA2基因表現。(14A) IL-11及TGFB二者均誘發部份EMT以及ACTA2及Snail二者的表現。TGFB刺激的細胞內之此效應在抗IL-11抗體存在下受到強力抑制。(14B)來自圖14A的顯微照片之ACTA⁺細胞的定量。

【0399】圖15.影像顯示抗IL-11抗體治療預防初級人類TECs之Snail誘發作用。在抗IL-11抗體(ENx203)存在或不存在下，用TGFB或用IL-11來治療的初級

人類腎小管上皮細胞之西方墨點法分析。上組，由TGFB(5ng/ml)，EMT之主調節子，之SNAIL誘發作用係取決於IL-11訊息傳導且IL-11(5ng/ml)單獨能誘發SNAIL表現。下組，GAPDH對照蛋白確認相等的蛋白裝載。

【0400】圖16.影像顯示用抗IL-11療法之再生的腎臟內之E-鈣黏蛋白表現是增加的。E-鈣黏蛋白表現是上皮細胞身分典型的標誌以及當細胞進行EMT或部分EMT時會失去E-鈣黏蛋白表現。與IL-11驅動TECs成部分EMT(pEMT)的效應相符，來自葉酸損傷後D21的腎臟及於損傷後用IgG來治療12週的該等之西方墨點法分析相較於對照而言具有較少的E-鈣黏蛋白位準，以及此效應用抗IL-11療法會逆轉。

【0401】圖17A及17B.有關抗IL-11抗體治療於腎損傷的單側性輸尿管阻塞(UUO)模式中的效應之圖表及長條圖。執行UUO以於小鼠內誘發物理腎損傷反應。於治療的第4、7及9天用ENx203或IgG對照抗體(20mg/kg)來治療一些動物。(17A) ENx203及IgG對照治療的動物之體重。(17B)於該程序後10天使用HPA分析法來評估腎臟內之膠原蛋白含量。用ENx203治療抗體治療的動物相較於用對照抗體治療的動物而言有顯著降低的膠原蛋白含量。數據顯示為平均 $\pm$ SD。希達克校正的P值。

【0402】圖18A至18H.有關抗IL-11抗體治療於順鉑誘發的腎損傷模式中的效應之示意圖及圖表。(18A)每週一次投予順鉑(7 mg/kg順鉑)給小鼠歷時4週。對照組投予生理食鹽水。從第1週藉由IP注射10 mg/kg X203或同型匹配的IgG對照抗體以兩週一次投予小鼠。在8週後收穫小鼠腎臟用於分析。(18B)腎臟內之膠原蛋白含量藉由HPA分析法來評估。(18C至18H)依qPCR所判定的(18C)Col3、(18D)纖維接合素、(18E)MMP2、(18F)TIMP、(18G)CCL5及(18H)CCL2之RNA表現。圖表顯示相對於生理食鹽水治療的小鼠之表現的表現之倍數變化(FC)。

【實施方式】

【0403】 較佳實施例之詳細說明**實施例**

在下列實施例中，本發明人證實抗IL-11療法能於急性及慢性腎病模式內通過廣泛的再生及逆轉腎損害而改善腎損傷。

實施例1：材料及方法**1.1 初級人類腎近端小管上皮細胞***培養及刺激條件*

【0404】 初級人類腎近端小管上皮細胞(HRPTEC, PCS-400-010, ATCC)係於完全腎上皮細胞生長培養基(PCS-400-030及PCS-400-040, ATCC)、在37°C及5% CO₂下生長及維持。每2-3天更新HRPTEC培養基以及細胞於80%融合時使用標準的胰蛋白酶處理技術予以傳代。所有的實驗都以P3來進行以及使細胞血清饑餓16小時然後在無血清腎上皮細胞培養基內進行個別刺激(24小時)。刺激的細胞係與已經於相同的條件(無血清腎上皮細胞培養基)下生長相同的持續時間但是沒有刺激之未刺激的細胞作比較。

Operetta表現型分型分析法

【0405】 HRPTEC係以每孔1 X 10⁴個細胞的密度播種於96孔CellCarrier平盤(600550, PerkinElmer)。細胞在2 µg/ml的抗IL-11(ENx203)或IgG同型對照抗體存在或不存在下、用所示濃度的IL-11(Genscript)或TGF-β1(PHC 143B, Bio-Rad)刺激24小時。實驗條件後，細胞於4%聚甲醛(PFA, 28908, Thermo Fisher Scientific)內固定，以配於PBS之0.1%曲拉通X-100(TritonX-100) (T8787, Sigma)予以透化。非特異性結合位置係用配於PBS之0.5% BSA(A7906, Sigma)及0.1%吐溫-20(Tween-20) (170-6531, Bio-Rad)阻斷。細胞用初級抗體(1:500)即ACTA2(ab7817, Abcam)、膠原蛋白I(34710, Abcam)、SNAIL(ab180714, Abcam)孵育隔夜(4°C)且接著用合適的AlexaFluor488複合的二級抗體(山羊抗小鼠488、

ab150113及山羊抗兔488, ab150077, Abcam)孵育1小時(1:1000, RT, 黑暗)。細胞用玫瑰紅-鬼筆環肽(R415, Thermo Fisher Scientific)及DAPI(1 μ g/ml, D1306, Thermo Fisher Scientific)在阻斷溶液中予以對比染色。掃描平盤且用Operetta高內涵成像系統(1483, PerkinElmer)來收集影像。各條件係自至少二個孔及每孔最少7個場予以分析。使用Harmony軟體版本3.5.2來完成ACTA2+細胞之定量。用Columbus版本2.7.1來執行每面積膠原蛋白I螢光強度之量測。

1.2 西方墨點法

【0406】於HRPTE總蛋白萃取物進行西方墨點法。以含蛋白酶及磷酸酶抑制劑(Thermo Scientific)之放射免疫沉澱分析法(RIPA)緩衝液來溶解HRPTE，接著離心以使溶解產物澄清。藉由布拉德福(Bradford)分析法(Bio-Rad)來判定蛋白濃度。等量的蛋白溶解產物係藉由SDS-PAGE來分離、轉移至PVDF膜，以及接受SNAIL(3879, CST)及GAPDH(2118, CST)之免疫墨點法分析。蛋白係使用有抗兔HRP(7074, CST)的ECL偵測系統(Pierce)予以視覺化。

1.3 動物模式

【0407】所有的動物程序係經SingHealth機構動物護理和使用委員會(IACUC)批准並按照其來進行。所有的小鼠都提供了自由採食和飲水。

化學誘發的急性腎損傷小鼠模式

【0408】腎損傷係藉由向10週大雄性小鼠IP注射配於媒劑(vehicle) (0.3M NaHCO₃)之葉酸(200mg/kg)誘發；向對照小鼠投予單獨的媒劑。於FA後28天犧牲小鼠。向小鼠腹膜內注射抗IL-11抗體(ENx203)、抗IL-11R α 抗體(ENx209)或相同濃度之IgG同型對照。治療的持續時間及抗體劑量係概述於圖示中。

手術誘發的急性腎損傷小鼠模式

【0409】單側性輸尿管阻塞(UUO)手術係於12週大雄性小鼠上進行。簡言之，藉由IP注射愷他命(ketamine) (100 mg/kg)/甲苯噻嗪(xylazine) (10 mg/kg)以麻

醉小鼠且用底反射來查詢完全深度麻醉。繼而剃光小鼠腹部左側。用手術刀穿過皮膚做出一垂直切口，做出第二個切口穿過腹膜以露出腎臟。使用鑷子，將腎臟帶至表面且用手術絲線綁住腎臟下方的輸尿管二次。輕輕將結紮的腎臟放回正確的解剖體位並添加無菌生理食鹽水以補充液體流失。接著縫合切口。術後用抗生素恩氟奎林羧酸(enrofloxacin) (15 mg/kg, SC)及止痛劑丁基原啡因(buprenorphine) (0.1 mg/kg, SC)來處理動物連續三天。

1.4 比色分析及ELISA

【0410】 使用尿素分析套組(ab83362, Abcam)來測量小鼠血清之血尿素氮(BUN)位準。分別使用小鼠白蛋白ELISA套組(ab108792, Abcam)及肌酸酐分析套組(ab204537, Abcam)來測量尿的白蛋白及肌酸酐位準。藉由ELISA來測量血清TGFβ1位準。所有的ELISA及比色分析係根據製造商的程序來執行。

1.5 組織學

【0411】 將腎組織在RT下於10%中性緩衝之福馬林(NBF)(Sigma-Aldrich)中固定48 h、脫水、包埋於石蠟塊中且切片為4μm。切片繼而根據標準程序用梅森氏三色(Masson's Trichrome)來染色且藉由光學顯微術檢查。

實施例2：IL-11媒介的訊息傳導於化學誘發的腎損傷模式中之抑制效應的分析

【0412】 腎損傷係藉由向10–12週大具有類似體重之同胎仔畜小鼠腹膜內(i.p.)注射配於媒劑(0.3M NaHCO₃)之葉酸(180 mg kg⁻¹)來化學誘發；向對照小鼠投予單獨的媒劑。

【0413】 在葉酸處理之後一天投予Enx203(能結合小鼠IL-11(及人類IL-11)且抑制IL-11媒介的訊息傳導的抗體)或Enx209(能結合小鼠IL-11(及人類IL-11)且抑制IL-11媒介的訊息傳導的抗體)，且隨後每週3次以20 mg/kg之劑量投予。在注射後28天使小鼠安樂死。

【0414】 Enx203及Enx209為IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑。Enx203為小鼠

抗小鼠IL-11 IgG，且揭露於Ng等人，Sci Transl Med. (2019) 11(511) pii: eaaw1237(也被發佈為Ng等人，“IL-11 is a therapeutic target in idiopathic pulmonary fibrosis.” bioRxiv 336537; doi: <https://doi.org/10.1101/336537>)內。Enx203亦稱為“X203”。Enx203包含如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：92的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號：22)，以及如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：94的VL區域(本揭露內容之序列辨識編號：23)。Enx209為小鼠抗小鼠IL-11R α IgG，且揭露於Widjaja等人，Gastroenterology (2019) 157(3):777-792(也被發佈為Widjaja等人，“IL-11 neutralising therapies target hepatic stellate cell-induced liver inflammation and fibrosis in NASH.” bioRxiv 470062; doi: <https://doi.org/10.1101/470062>)內。Enx209亦稱為“X209”。Enx209包含如WO 2019/238884 A1之序列辨識編號：7的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號：24)，以及如WO 2019/238884 A1之序列辨識編號：14的VL區域(本揭露內容之序列辨識編號：25)。

【0415】分別使用尿素分析套組(ab83362，Abcam)及肌酸酐分析套組(ab65340，Abcam)根據製造商的使用說明來定量尿素及肌酸酐之小鼠血漿位準。基於羥基脯胺酸之比色偵測係使用Quickzyme總膠原蛋白分析套組(Quickzyme Biosciences)來定量腎臟內之總膠原蛋白量。所有比色分析均根據製造商的使用說明來執行。

【0416】將組織石蠟包埋，且將腎臟切片為3 μ m。對於石蠟切片，將組織在室溫下於10%中性緩衝之福馬林(Sigma-Aldrich)中固定24 h，脫水且包埋於石蠟中。對於冷凍切片，將新鮮剝離之器官用Tissue-Tek最佳切削溫度(Optimal Cutting Temperature)化合物(VWR International)包埋。隨後將冷凍模具冷凍於有異戊烷冷卻於液態氮中的金屬燒杯中且切片儲存於-80°C中。用梅森氏三色染色套組(HT15，Sigma-Aldrich)根據製造商的使用說明來染色總膠原蛋白。擷取切

片之影像且用ImageJ軟體(版本1.49)半定量地判定藍色染色之面積。對於免疫組織化學，將組織切片與抗ACTA2抗體(ab5694, Abcam)一起孵育。使用ImmPRESS HRP抗兔IgG聚合物偵測套組(Vector Laboratories)加上ImmPACT DAB過氧化酶受質(Vector Laboratories)作為色素原使初級抗體染色視覺化。隨後用梅爾氏蘇木精(Mayer's haematoxylin) (Merck)來對比染色切片。

【0417】 圖1及2顯示用抗IL-11抗體或抗IL-11R α 抗體拮抗劑治療的小鼠發現有明顯降低的膠原蛋白染色。

【0418】 圖2亦顯示用抗IL-11抗體或抗IL-11R α 抗體之治療的尿的白蛋白/肌酸之比率明顯降低，表示腎損壞位準降低。

【0419】 重要地，化學誘發腎損壞後的第2天於治療組之間的血清尿素及肌酸位準是相似的(數據未顯示)，然而接受拮抗劑IL-11療法的小鼠大幅地恢復功能而接受IgG的該等之功能恢復不太有效。

【0420】 於一單獨的實驗中，使用類似的葉酸誘發的腎損傷模式來評估IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑於治療/預防腎損傷的治療功效。如上所述用葉酸來處理小鼠，且於損傷前一小時投予抗體。於28天之後評估腎膠原蛋白含量。用1 mg/kg Enx203兩週一次、5 mg/kg Enx203兩週一次、5 mg/kg Enx203三週一次、10 mg/kg Enx203兩週一次、10 mg/kg Enx203三週一次、20 mg/kg Enx203三週一次、20 mg/kg Enx209兩週一次或是10mg/kg或20mg/kg IgG對照抗體兩週一次來治療動物。

【0421】 圖3顯示用IL-11媒介的訊息傳導之抗體拮抗劑之治療係以劑量依賴的方式使與葉酸誘發的腎損傷有關連之膠原蛋白含量的位準降低。即使當兩週一次投予5 mg/kg的Enx203時，仍可見對於膠原蛋白位準的效應。

【0422】 監測纖維變性的腎臟內之IL-11媒介的ERK活化作為標靶銜接之讀出，本發明人證實每週投予二次1mg/kg的劑量之ExN203的效應。

【0423】 此等實驗亦評估肌酸、尿素及TGF β 1的血清位準，以及圖4顯示用IL-11媒介的訊息傳導之抗體拮抗劑之治療係以劑量依賴的方式使此等腎損傷的關聯值的血清位準降低。再次地，即使當兩週一次投予5 mg/kg的Enx203時，仍觀察到此等因子的血清位準降低。

【0424】 於另外的實驗中，使用類似的葉酸誘發的腎損傷模式來評估IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑於治療/預防腎損傷的治療功效。如上所述用葉酸來處理小鼠，且於損傷前一小時投予抗體。於21天之後評估腎膠原蛋白含量。用10 mg/kg IgG對照抗體，或0.5 mg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg或10 mg/kg的Enx203、Enx209或Enx108A兩週一次投予給動物。結果顯示於圖5內。

【0425】 Enx108A為能結合小鼠IL-11及人類IL-11且抑制IL-11媒介的訊息傳導的人類抗人類IL-11 IgG。Enx108A係揭露於例如WO 2019/238882 A1內，且包含如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：8的VH區域(本揭露內容之序列辨識編號：26)及如WO 2019/238882 A1之序列辨識編號：20的VL區域(本揭露內容之序列辨識編號：27)。於本實施例中，Enx108A係提供呈hIgG4(L248E, S241P)、拉目達輕格式(即由具有序列辨識編號：28中所示的胺基酸序列之重鏈及具有序列辨識編號：29中所示的胺基酸序列之輕鏈所形成)。

【0426】 於另外的實驗中，本發明人研究IL-11R α 1剔除於此急性、化學誘發的腎損傷模式內的後果。回應太莫西芬展現IL-11R α 1之纖維母細胞特異性剔除的Cre-lox小鼠係用太莫西芬來處理以從col1A2-陽性細胞刪失IL-11R α 1，且繼而如上文所述經受葉酸誘發的腎損傷(或用媒劑處理)。於21天後，使用HPA分析法來評估膠原蛋白含量，及藉由血清尿素位準來判定腎功能。結果顯示於圖6內。發現纖維母細胞內之IL-11R α 1剔除會保護小鼠免受葉酸誘發的腎損傷，表示IL-11媒介的訊息傳導於纖維母細胞的腎損傷及引起的官能不良及續發性纖維化之致病機轉起重要作用。

【0427】於另一個實驗中，如上所述用葉酸來處理小鼠，且從第3天，兩週一次投予10 mg/kg之Enx203。於28天之後評估體重、腎臟重量、腎膠原蛋白含量、尿排出量及總體腎臟形態學。結果顯示於圖7內。在研究期間的最後，相較於接受IgG對照的小鼠而言，接受抗IL-11抗體療法的小鼠腎臟重量增高、腎膠原蛋白較少、尿排出量正常以及總體形態學有改善。

【0428】本發明人以化學誘發的慢性腎損傷模式進行另外的實驗。簡言之，小鼠的腎損傷係如上所述由葉酸處理誘發，且不治療歷時21天。於葉酸處理誘發的急性腎損傷後21天，如藉由血尿素氮增加~2.5倍(圖8B)，以及尿液的白蛋白對肌酸比率(ACR)增加~2.9倍(圖11B)來判定，慢性腎病已經確立。腎臟已損失其等初始質量的~33%(圖8C)及膠原蛋白位準提高~2.8倍(圖8A)。

【0429】從第21天用10 mg/kg的Enx203或IgG對照來治療小鼠兩週一次。在實驗所示的日子對小鼠實施安樂死，及評估腎膠原蛋白、血清尿素位準、腎臟重量及總體腎臟形態學。結果顯示於圖8內。用Enx203之治療與降低的腎膠原蛋白位準(圖8A)及降低的血清尿素位準有關連，且BUN在療法的第12週之前有總體51%逆轉($P<0.001$ vs IgG；圖8B)。

【0430】重要地，Enx203治療的動物的腎臟重量隨著時間增加，而腎膠原蛋白含量減少(圖8C及8A)，及Enx203治療的動物之血清尿素位準隨著時間減少(圖8B)。此等結果表示不僅僅是抑制葉酸誘發的腎組織損傷反應，Enx203治療還促進功能性腎組織再生，逆轉損傷表現型。在第84天及第105天收穫的Enx203治療的小鼠腎臟也與健康腎臟更相似(圖8D及圖8E)。

【0431】來自小鼠的腎切片之組織學分析顯示ENx203治療使經受葉酸誘發的腎損傷的小鼠腎臟回復正常的腎實質(實質損失在第12週之前逆轉54% ($P<0.001$)、皮質厚度與體積及皮質形態學(圖9及10)。

【0432】在整個實驗過程中亦監測此實驗的小鼠體重，以及對於對照、未

治療的位準而言，發現Enx203治療與葉酸處理的小鼠之體重增加有關連(圖11A)。亦監測實驗的第21、84及105天之小鼠尿的ACR，以及結果顯示於圖11B內。發現用Enx203之治療造成葉酸處理的小鼠之尿的ACR實質降低(於12週內降低~50%)。

【0433】該結果證實拮抗IL-11媒介的訊息傳導能逆轉腎纖維化及產生大量的腎實質再生，其係與腎臟損害驚人的逆轉有關連。

實施例3：研究IL-11媒介的訊息傳導之拮抗劑抑制/逆轉腎損傷的分子基礎

【0434】本發明人從事進一步研究以評估IL-11媒介的訊息傳導於腎組織功能及損傷反應中的角色。

【0435】小管上皮細胞轉化為間質細胞樣表現型牽涉到腎實質損壞及與腎損傷有關連之官能不良(參見例如Lovisa等人之Nat. Med. (2015) 21, 998–1009)，是以本發明人研究IL-11媒介的訊息傳導是否於TECs之上皮至間質轉化起作用。

【0436】用TGFB1、IL-11(5ng/ml, 24h)或TGFB1+ Enx203(2μg/ml, 24h)於活體外刺激人類初級小管上皮細胞(TECs)，以及使用Operetta高內涵成像平台來評估ACTA2⁺細胞的百分比及膠原蛋白表現。

【0437】結果顯示於圖12內。發現TGFB1及IL-11二者均使ACTA2表現TECs之比例增加，且增加此等細胞的膠原蛋白I表現。發現用Enx203之治療使TECs回應TGFB1/IL-11之ACTA2及膠原蛋白I表現降低。

【0438】於一單獨的實驗中，以不同濃度的IL-11(2.5 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml)、TGFB1(5 ng/ml)或TGFB1(5 ng/ml) + Enx203(2ug/ml)於活體外刺激人類初級TECs歷時24小時，以及使用Operetta高內涵成像來使利用玫瑰紅-鬼筆環肽之肌動蛋白應力纖維形成視覺化(圖13，上組)及膠原蛋白(圖13，下組)。

【0439】如上文所述，SNAIL近來已經顯示為急性腎損傷後之TEC官能不良的關鍵決定因素。其於TECs內之表現與損害的TEC功能及增殖有關連。以不

同濃度的IL-11(5 ng/ml)、TGFB1(5 ng/ml)或TGFB1(5 ng/ml) + Enx203(2ug/ml)或TGFB1(5 ng/ml) + IgG對照(2ug/ml)於活體外刺激24小時之人類初級TECs係使用Operetta高內涵成像系統來分析ACTA2或SNAIL之表現。

【0440】 結果顯示於圖14內。發現用IL-11或TGFB1之治療誘發部份上皮細胞-間質細胞轉化(EMT)，及ACTA2及SNAIL的表現。然而，Enx203的存在強力抑制ACTA2及SNAIL之誘發。

【0441】 從細胞製備細胞溶解產物，以及藉由西方墨點法來分析SNAIL表現。GAPDH進行單獨的西方墨點法作為蛋白裝載對照。結果顯示於圖15內，以及證實SNAIL表現回應TGFB1及IL-11而向上調節，以及Enx203之存在完全地預防TGFB媒介的SNAIL向上調節。

【0442】 因而發現TGFB1媒介的SNAIL誘發作用為IL-11依賴性的。

【0443】 本發明人研究上皮細胞身分典型的標誌，E-鈣黏蛋白的表現，其係藉由來自如上文所述的實驗之小鼠腎組織的蛋白溶解產物之西方墨點法進行，於上文所述的實驗中小鼠的腎損傷係藉由葉酸處理來誘發且繼而從第21天用10 mg/kg之Enx203或IgG對照來治療小鼠兩週一次。

【0444】 結果顯示於圖16內。發現葉酸誘發的腎損傷降低了E-鈣黏蛋白表現，而發現用Enx203之治療回復了E-鈣黏蛋白表現。

實施例4：IL-11媒介的訊息傳導於物理誘發的腎損傷模式中之抑制效應的分析

【0445】 急性腎損傷的小鼠模式係藉由單側性輸尿管阻塞(UUO)誘發。簡言之，藉由一輸尿管之假手術或輸尿管阻塞來處理小鼠。

【0446】 於治療的第4、7及9天用ENx203(圖17B內稱為‘3C6’)或IgG對照抗體(20mg/kg)來治療小鼠。在整個實驗中監測小鼠體重，及於UUO手術後10天使用HPA分析法來評估腎臟內之膠原蛋白含量。

【0447】 結果顯示於圖17內。用ENx203治療的小鼠相較於經受UUO及用

IgG對照抗體治療的小鼠而言，有降低的腎膠原蛋白及增加的體重。

實施例5：IL-11媒介的訊息傳導於順鉑誘發的腎損傷模式中之抑制效應的分析

【0448】 腎損傷係藉由每週一次投予7 mg/kg順鉑給10週大的C57Bl/6J小鼠，連續4週來誘發。對照組不投予順鉑。

【0449】 從第1週藉由IP注射10 mg/kg劑量的X203(能結合小鼠IL-11(及人類IL-11)且抑制IL-11媒介的訊息傳導的抗體)或同型匹配的IgG對照抗體或生理食鹽水(對照)以兩週一次投予小鼠。在8天週後收穫小鼠用於分析。

【0450】 基於羥基脯氨酸之比色偵測係使用Quickzyme總膠原蛋白分析套組(Quickzyme Biosciences)來定量腎臟內之總膠原蛋白量。結果顯示於圖18B內。順鉑治療與腎臟膠原蛋白含量增加有關連。來自投予中和抗IL-11抗體之順鉑治療的小鼠的腎臟有比投予IgG對照抗體之順鉑治療的小鼠的腎臟，更低的膠原蛋白含量。

【0451】 亦藉由qPCR來分析接受不同治療的小鼠腎臟之Col3、纖維接合素、MMP2、TIMP、CCL5與CCL2之RNA表現。

【0452】 簡言之，使用Trizol(Invitrogen)及RNeasy迷你套組(Qiagen)以自急凍腎組織萃取總RNA。使用iScript cDNA合成套組(Biorad)來進行PCR擴增。用TaqMan(Applied Biosystems)或SYBR綠色(Qiagen)技術、使用StepOnePlus(Applied Biosystem)經40個循環、以二複本來分析基因表現。將表現資料針對GAPDH mRNA表現予以正規化且計算相對於生理食鹽水治療的對照之倍數變化。

【0453】 結果顯示於圖18C至18H內。順鉑治療與Col3、纖維接合素、MMP2、TIMP、CCL5與CCL2之表現增加有關連。相較於來自投予IgG對照抗體之順鉑治療的小鼠的腎臟而言，來自投予中和抗IL-11抗體之順鉑治療的小鼠的腎臟傾向於Col3、纖維接合素、MMP2、TIMP、CCL5與CCL2之表現較低。

序列表

<110> 新加坡商新加坡保健服務私人有限公司 (SINGAPORE HEALTH SERVICES PTE. LTD.)
新加坡國立大學 (NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE)

<120> 腎損傷之治療

<140> TW 109105725

<141> 2020-02-21

<150> GB 1902419.9

<151> 2019-02-22

<160> 59

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 199

<212> PRT

<213> 智人IL-11 (UniProt P20809)

<400> 1

Met Asn Cys Val Cys Arg Leu Val Leu Val Val Leu Ser Leu Trp Pro
1 5 10 15

Asp Thr Ala Val Ala Pro Gly Pro Pro Pro Gly Pro Pro Arg Val Ser
20 25 30

Pro Asp Pro Arg Ala Glu Leu Asp Ser Thr Val Leu Leu Thr Arg Ser
35 40 45

Leu Leu Ala Asp Thr Arg Gln Leu Ala Ala Gln Leu Arg Asp Lys Phe
50 55 60

Pro Ala Asp Gly Asp His Asn Leu Asp Ser Leu Pro Thr Leu Ala Met
65 70 75 80

Ser Ala Gly Ala Leu Gly Ala Leu Gln Leu Pro Gly Val Leu Thr Arg
85 90 95

Leu Arg Ala Asp Leu Leu Ser Tyr Leu Arg His Val Gln Trp Leu Arg

I874359

100 105 110

Arg Ala Gly Gly Ser Ser Leu Lys Thr Leu Glu Pro Glu Leu Gly Thr

115 120 125

Leu Gln Ala Arg Leu Asp Arg Leu Leu Arg Arg Leu Gln Leu Leu Met
130 135 140

Ser Arg Leu Ala Leu Pro Gln Pro Pro Pro Asp Pro Pro Ala Pro Pro
145 150 155 160

Leu Ala Pro Pro Ser Ser Ala Trp Gly Gly Ile Arg Ala Ala His Ala
165 170 175

Ile Leu Gly Gly Leu His Leu Thr Leu Asp Trp Ala Val Arg Gly Leu
180 185 190

Leu Leu Leu Lys Thr Arg Leu
195

<210> 2
<211> 918
<212> PRT
<213> 智人gp130 (UniProt P40189-1)

 $\langle 400 \rangle$ 2

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser
20 25 30

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
35 40 45

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr
50 55 60

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

Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp
275 280 285

Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
290 295 300

Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile
305 310 315 320

Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile
325 330 335

Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
355 360 365

Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
370 375 380

Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
385 390 395 400

Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
405 410 415

Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
420 425 430

Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
435 440 445

Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
450 455 460

Pro	Cys	Ile	Thr	Asp	Trp	Gln	Gln	Glu	Asp	Gly	Thr	Val	His	Arg	Thr
465					470					475					480
Tyr	Leu	Arg	Gly	Asn	Leu	Ala	Glu	Ser	Lys	Cys	Tyr	Leu	Ile	Thr	Val
			485						490					495	
Thr	Pro	Val	Tyr	Ala	Asp	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Glu	Ser	Ile	Lys	Ala
		500						505						510	
Tyr	Leu	Lys	Gln	Ala	Pro	Pro	Ser	Lys	Gly	Pro	Thr	Val	Arg	Thr	Lys
		515					520						525		
Lys	Val	Gly	Lys	Asn	Glu	Ala	Val	Leu	Glu	Trp	Asp	Gln	Leu	Pro	Val
	530					535					540				
Asp	Val	Gln	Asn	Gly	Phe	Ile	Arg	Asn	Tyr	Thr	Ile	Phe	Tyr	Arg	Thr
545				550						555					560
Ile	Ile	Gly	Asn	Glu	Thr	Ala	Val	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	His	Thr	Glu
			565						570					575	
Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Thr	Leu	Tyr	Met	Val	Arg	Met
		580						585						590	
Ala	Ala	Tyr	Thr	Asp	Glu	Gly	Gly	Lys	Asp	Gly	Pro	Glu	Phe	Thr	Phe
		595					600					605			
Thr	Thr	Pro	Lys	Phe	Ala	Gln	Gly	Glu	Ile	Glu	Ala	Ile	Val	Val	Pro
	610					615					620				
Val	Cys	Leu	Ala	Phe	Leu	Leu	Thr	Thr	Leu	Leu	Gly	Val	Leu	Phe	Cys
625				630					635					640	
Phe	Asn	Lys	Arg	Asp	Leu	Ile	Lys	Lys	His	Ile	Trp	Pro	Asn	Val	Pro
			645					650						655	
Asp	Pro	Ser	Lys	Ser	His	Ile	Ala	Gln	Trp	Ser	Pro	His	Thr	Pro	Pro
		660						665					670		

Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe
675 680 685

Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe
690 695 700

Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn
705 710 715 720

Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser
725 730 735

Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn
740 745 750

Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg
755 760 765

His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln
770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp
785 790 795 800

His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys
805 810 815

Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu
820 825 830

Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu
835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln
850 855 860

Met	Lys	Met	Phe	Gln	Glu	Val	Ser	Ala	Ala	Asp	Ala	Phe	Gly	Pro	Gly	
865					870					875					880	
Thr	Glu	Gly	Gln	Val	Glu	Arg	Phe	Glu	Thr	Val	Gly	Met	Glu	Ala	Ala	
				885					890						895	
Thr	Asp	Glu	Gly	Met	Pro	Lys	Ser	Tyr	Leu	Pro	Gln	Thr	Val	Arg	Gln	
			900					905						910		
Gly	Gly	Tyr	Met	Pro	Gln											
			915													
<210> 3																
<211> 422																
<212> PRT																
<213> 智人IL11RA (UniProt Q14626)																
<400> 3																
Met	Ser	Ser	Ser	Cys	Ser	Gly	Leu	Ser	Arg	Val	Leu	Val	Ala	Val	Ala	
1				5					10					15		
Thr	Ala	Leu	Val	Ser	Ala	Ser	Ser	Pro	Cys	Pro	Gln	Ala	Trp	Gly	Pro	
			20					25					30			
Pro	Gly	Val	Gln	Tyr	Gly	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Val	Lys	Leu	Cys	Cys	
		35					40					45				
Pro	Gly	Val	Thr	Ala	Gly	Asp	Pro	Val	Ser	Trp	Phe	Arg	Asp	Gly	Glu	
	50					55					60					
Pro	Lys	Leu	Leu	Gln	Gly	Pro	Asp	Ser	Gly	Leu	Gly	His	Glu	Leu	Val	
65				70					75					80		
Leu	Ala	Gln	Ala	Asp	Ser	Thr	Asp	Glu	Gly	Thr	Tyr	Ile	Cys	Gln	Thr	
				85					90					95		
Leu	Asp	Gly	Ala	Leu	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Gln	Leu	Gly	Tyr	Pro	
			100					105					110			

Pro Ala Arg Pro Val Val Ser Cys Gln Ala Ala Asp Tyr Glu Asn Phe
115 120 125

Ser Cys Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ile Ser Gly Leu Pro Thr Arg Tyr
130 135 140

Leu Thr Ser Tyr Arg Lys Lys Thr Val Leu Gly Ala Asp Ser Gln Arg
145 150 155 160

Arg Ser Pro Ser Thr Gly Pro Trp Pro Cys Pro Gln Asp Pro Leu Gly
165 170 175

Ala Ala Arg Cys Val Val His Gly Ala Glu Phe Trp Ser Gln Tyr Arg
180 185 190

Ile Asn Val Thr Glu Val Asn Pro Leu Gly Ala Ser Thr Arg Leu Leu
195 200 205

Asp Val Ser Leu Gln Ser Ile Leu Arg Pro Asp Pro Pro Gln Gly Leu
210 215 220

Arg Val Glu Ser Val Pro Gly Tyr Pro Arg Arg Leu Arg Ala Ser Trp
225 230 235 240

Thr Tyr Pro Ala Ser Trp Pro Cys Gln Pro His Phe Leu Leu Lys Phe
245 250 255

Arg Leu Gln Tyr Arg Pro Ala Gln His Pro Ala Trp Ser Thr Val Glu
260 265 270

Pro Ala Gly Leu Glu Glu Val Ile Thr Asp Ala Val Ala Gly Leu Pro
275 280 285

His Ala Val Arg Val Ser Ala Arg Asp Phe Leu Asp Ala Gly Thr Trp
290 295 300

Ser Thr Trp Ser Pro Glu Ala Trp Gly Thr Pro Ser Thr Gly Thr Ile

305 310 315 320

Pro Lys Glu Ile Pro Ala Trp Gly Gln Leu His Thr Gln Pro Glu Val
325 330 335

Glu Pro Gln Val Asp Ser Pro Ala Pro Pro Arg Pro Ser Leu Gln Pro
340 345 350

His Pro Arg Leu Leu Asp His Arg Asp Ser Val Glu Gln Val Ala Val
355 360 365

Leu Ala Ser Leu Gly Ile Leu Ser Phe Leu Gly Leu Val Ala Gly Ala
370 375 380

Leu Ala Leu Gly Leu Trp Leu Arg Leu Arg Arg Gly Gly Lys Asp Gly
385 390 395 400

Ser Pro Lys Pro Gly Phe Leu Ala Ser Val Ile Pro Val Asp Arg Arg
405 410 415

Pro Gly Ala Pro Asn Leu
420

<210> 4
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11

<400> 4
ccttccaaag ccagatctt 19

<210> 5
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11

<400> 5
gcctgggcag gaacatata 19

<210> 6
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11

<400> 6
cctgggcagg aacatatat 19

<210> 7
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11

<400> 7
ggttcattat ggctgtgtt 19

<210> 8
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11Ralpha

<400> 8
ggaccatacc aaaggagat 19

<210> 9
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11Ralpha

<400> 9

gcgtcttttg gaatccttt 19

<210> 10
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11Ralpha

<400> 10
gcaggacagt agatccct 18

<210> 11
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> siRNA標靶IL-11Ralpha

<400> 11
gctcaaggaa cgtgtgtaa 19

<210> 12
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11的siRNA(NM_000641.3)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>
<221> 其他特徵
<222> (41)..(42)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 12
ccuuccaaag ccagaucuun naagaucugg cuuuggaagg nn 42

<210> 13
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11的siRNA(NM_000641.3)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>
<221> 其他特徵
<222> (41)..(42)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 13
gccugggcag gaacauauan nuauauguuc cugcccaggc nn 42

<210> 14
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11的siRNA(NM_000641.3)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>
<221> 其他特徵
<222> (41)..(42)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 14
ccugggcagg aacauauaun nauauauguu ccugcccagg nn 42

<210> 15
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11的siRNA(NM_000641.3)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>
<221> 其他特徵
<222> (41)..(42)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 15
gguucuuau ggcuguguun naacacagcc auaaugaacc nn 42

<210> 16
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11Ralpha的siRNA (U32324.1)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>
<221> 其他特徵
<222> (41)..(42)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 16
ggaccuauacc aaaggagaun naucuccuuu gguauggucc nn 42

<210> 17
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11Ralpha的siRNA (U32324.1)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>
<221> 其他特徵
<222> (41)..(42)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 17
gcgucuuugg gaauccuun naaaggauuc ccaaagacgc nn 42

<210> 18
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11Ra1pha的siRNA (U32324.1)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>
<221> 其他特徵
<222> (41)..(42)
<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 18
gcaggacagu agaucccuan nuagggaucu acuguccugc nn 42

<210> 19
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 向IL-11Ra1pha的siRNA (U32324.1)

<220>
<221> 其他特徵
<222> (20)..(21)

<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<220>

<221> 其他特徵

<222> (41)..(42)

<223> n = 去氧胸腺嘧啶

<400> 19

gcucaaggaa cguguguaan nuuacacacg uuccuugagc nn 42

<210> 20

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 20個胺基酸鏈接子

<400> 20

Gly Pro Ala Gly Gln Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Val
20

<210> 21

<211> 516

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 超IL-11 (IL-11RA:IL-11融合)

<400> 21

Met Ser Ser Ser Cys Ser Gly Leu Ser Arg Val Leu Val Ala Val Ala
1 5 10 15

Thr Ala Leu Val Ser Ala Ser Ser Pro Cys Pro Gln Ala Trp Gly Pro
20 25 30

Pro Gly Val Gln Tyr Gly Gln Pro Gly Arg Ser Val Lys Leu Cys Cys
35 40 45

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

245 250 255

Arg Leu Gln Tyr Arg Pro Ala Gln His Pro Ala Trp Ser Thr Val Glu
260 265 270

Pro Ala Gly Leu Glu Glu Val Ile Thr Asp Ala Val Ala Gly Leu Pro
275 280 285

His Ala Val Arg Val Ser Ala Arg Asp Phe Leu Asp Ala Gly Thr Trp
290 295 300

Ser Thr Trp Ser Pro Glu Ala Trp Gly Thr Pro Ser Thr Gly Pro Ala
305 310 315 320

Gly Gln Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
325 330 335

Ser Val Pro Gly Pro Pro Pro Gly Pro Pro Arg Val Ser Pro Asp Pro
340 345 350

Arg Ala Glu Leu Asp Ser Thr Val Leu Leu Thr Arg Ser Leu Leu Ala
355 360 365

Asp Thr Arg Gln Leu Ala Ala Gln Leu Arg Asp Lys Phe Pro Ala Asp
370 375 380

Gly Asp His Asn Leu Asp Ser Leu Pro Thr Leu Ala Met Ser Ala Gly
385 390 395 400

Ala Leu Gly Ala Leu Gln Leu Pro Gly Val Leu Thr Arg Leu Arg Ala
405 410 415

Asp Leu Leu Ser Tyr Leu Arg His Val Gln Trp Leu Arg Arg Ala Gly
420 425 430

Gly Ser Ser Leu Lys Thr Leu Glu Pro Glu Leu Gly Thr Leu Gln Ala
435 440 445

Arg Leu Asp Arg Leu Leu Arg Arg Leu Gln Leu Leu Met Ser Arg Leu
450 455 460

Ala Leu Pro Gln Pro Pro Pro Asp Pro Pro Ala Pro Pro Leu Ala Pro
465 470 475 480

Pro Ser Ser Ala Trp Gly Gly Ile Arg Ala Ala His Ala Ile Leu Gly
485 490 495

Gly Leu His Leu Thr Leu Asp Trp Ala Val Arg Gly Leu Leu Leu Leu
500 505 510

Lys Thr Arg Leu
515

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx203 VH

<400> 22

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx203 VL

<400> 23

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 24
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx209 VH

<400> 24

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Val Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Gly Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Val Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 25
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx209 VL

<400> 25

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Phe Ser Ser Leu Glu Thr
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx108A VH

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A VL

<400> 27

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65707580

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Arg
859095

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100105110

<210> 28
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A hIgG4 (L248E, S241P) HC

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
202530

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100105110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 29
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A λ LC

<400> 29

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	His	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	
		35					40					45				
Met	Ile	Phe	Asp	Val	Asn	Glu	Arg	Ser	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	
65					70					75					80	
Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Tyr	Ala	Gly	Arg	
				85					90					95		
Tyr	Thr	Trp	Met	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	
			100					105						110		
Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	
		115					120					125				
Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	
	130					135					140					
Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	
145					150					155					160	
Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	
				165					170					175		
Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	
			180					185					190			
Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	
		195					200					205				
Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser									
	210					215										
<210>																30

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hEnx203 VH

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hEnx203 VL

<400> 31

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hEnx209 VH

<400> 32

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly	Asn	Ile	Gly	Pro	Ser	Asp	Ser	Lys	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
50					55						60				
Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Gly	Asp	Tyr	Val	Leu	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		100						105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
		115													
<210>	33														
<211>	107														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	hEnx209 VL														
<400>	33														
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1			5						10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Asn
			20					25						30	
Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
50					55						60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75					80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A VH CDR1

<400> 34

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 35
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A VH CDR2

<400> 35

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A VH CDR3

<400> 36

Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr
1 5

<210> 37
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A VL CDR1

<400> 37

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A VL CDR2

<400> 38

Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser
1 5

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx108A VL CDR3

<400> 39

Ala Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met
1 5 10

<210> 40
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx203, hEnx203 VH CDR1

<400> 40

Asp Tyr Asn Met Asp
1 5

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx203, hEnx203 VH CDR2

<400> 41

Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx203, hEnx203 VH CDR3

<400> 42

Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx203, hEnx203 VL CDR1

<400> 43

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10 15

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx203, hEnx203 VL CDR2

<400> 44

Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser
1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx203, hEnx203 VL CDR3

<400> 45

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 46

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Enx209, hEnx209 VH CDR1

<400> 46

Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 47

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx209, hEnx209 VH CDR2

<400> 47

Asn Ile Gly Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx209, hEnx209 VH CDR3

<400> 48

Gly Asp Tyr Val Leu Phe Thr Tyr
1 5

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx209, hEnx209 VL CDR1

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn Leu His
1 5 10

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx209, hEnx209 VL CDR2

<400> 50

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Enx209, hEnx209 VL CDR3

<400> 51

Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 52
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人IGHG1 恆定 (K214R, D356E, L358M)

<400> 52

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85					90					95					
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
100					105					110					
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
115					120					125					
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130					135					140					
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
165					170					175					
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
180					185					190					
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
195					200					205					
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
210					215					220					
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
245					250					255					
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
260					265					270					
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
275					280					285					

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 53
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人IGHG4 恆定 (L248E, S241P)

<400> 53

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

115

120

125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人IGKC 恆定

<400> 54

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 55
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人IGLC2 恆定

<400> 55

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 56
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hEnx203 hIgG1 HC

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 57
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hEnx203 κ LC

<400> 57

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 58
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hEnx209 hIgG4 (L248E, S241P) HC

<400> 58

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Gly Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala	Arg	Gly	Asp	Tyr	Val	Leu	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
100					105					110					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
115					120					125					
Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
130					135					140					
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150					155					160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
165					170					175					
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
180					185					190					
Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
195					200					205					
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
210					215					220					
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
225					230					235					240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
245					250					255					
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
260					265					270					
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
275					280					285					
Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 59
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hEnx209 κ LC

<400> 59

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1					5											10														15
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Asn															
				20						25					30															
Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile															
				35						40					45															
Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly															
				50						55					60															
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro															
65						70					75				80															
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Trp	Pro	Leu															
					85						90				95															
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala															
				100							105				110															
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly															
				115						120					125															
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala															
				130						135					140															
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln															
145						150						155			160															
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser															
					165						170				175															
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr															
				180						185					190															
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser															
				195						200					205															

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於一治療、預防或逆轉化學誘發的腎損傷的方法，其中該化學誘發的腎損傷係特徵為損壞小管上皮細胞(tubular epithelial cells，TECs)，且其中該能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑係：(i)抗IL-11抗體或其一抗原結合片段，或(ii)抗IL-11R α 抗體或其一抗原結合片段。

【請求項2】 如請求項1之用途，其中該化學誘發的腎損傷為化學誘發的急性腎損傷。

【請求項3】 如請求項1之用途，其中該化學誘發的腎損傷為腎毒性。

【請求項4】 如請求項1之用途，其中該化學誘發的腎損傷為藥物誘發的腎損傷或局部缺血誘發的腎損傷。

【請求項5】 如請求項4之用途，其中該藥物誘發的腎損傷係由一選自下述之藥物誘發：利尿劑、 β 阻斷劑、血管擴張劑、ACE抑制劑、胺基苷類抗生素、雙性殺黴素B(amphotericin B)、順鉑、NSAID、環孢靈(ciclosporin)、鋰鹽、環磷醯胺(cyclophosphamide)、磺醯胺、胺甲喋呤、環鳥糞核苷(acyclovir)、二伸乙甘醇、氨苯蝶啶(triamterene)、 β -內醯胺抗生素、萬古黴素(vancomycin)、利福平(rifampicin)、塞普沙辛(ciprofloxacin)、悅擬停(ranitidine)、希美替定(cimetidine)、服樂泄麥(furosemide)及苯妥英(phenytoin)。

【請求項6】 如請求項4之用途，其中該藥物誘發的腎損傷係由一選自下述之藥物誘發：建它黴素(gentamicin)、阿司匹靈、伊布洛芬、待克菲那(diclofenac)及噻嗪類(thiazides)。

【請求項7】 如請求項4之用途，其中該藥物誘發的腎損傷係由一化學治療劑誘發。

【請求項8】 如請求項7之用途，其中該化學治療劑係選自：一烷化劑、一

嘌呤或嘧啶抗代謝劑、一生物鹼(alkaloid)、一萜類、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、紫杉烷(taxane)、一拓撲異構酶抑制劑、一抗腫瘤抗生素、一單株抗體或抗體片段及一EGFR抑制劑。

【請求項9】 如請求項7之用途，其中該化學治療劑係選自：順鉑、卡鉑、甲基二(氯乙基)胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、硫唑嘌呤(azathiopurine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、一長春花生物鹼(vinca alkaloid)、紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、一第I型拓撲異構酶抑制劑、一第II型拓撲異構酶抑制劑、一蔥環類(anthracycline)抗生素、一抗VEGF抗體、一抗TNF α 抗體、一抗IL-2抗體、一抗GpIIb/IIIa抗體、一抗CD-52抗體、一抗CD20抗體、一抗RSV抗體、一抗HER2/neu抗體、一抗TNF受體及一抗EGFR抗體。

【請求項10】 如請求項7之用途，其中該化學治療劑係選自：長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、喜樹鹼(camptothecin)、伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)、依託泊苷磷酸鹽(etoposide phosphate)、替尼泊苷(teniposide)、放線菌素(dactinomycin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、博萊黴素(bleomycin)、雷帕黴素(rapamycin)、西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、英夫利昔單抗(infliximab)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝伐單抗(bevacizumab)、阿昔單抗(abciximab)、達利珠單抗(daclizumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、阿來組單抗(alemtuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、帕利珠單抗(palivizumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、依那西普(etanercept)、阿達木單抗(adalimumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、厄洛替尼(erlotinib)、西妥昔單抗(cetuximab)及吉菲替尼(gefitinib)。

【請求項11】 如請求項1之用途，其中該化學誘發的腎損傷為順鉑誘發的腎損傷或順鉑誘發的腎毒性。

【請求項12】一種能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑於製造一藥劑之用途，該藥劑係供用於改善罹患化學誘發的腎功能損害的個體之腎功能的方法，該化學誘發的腎功能損害係特徵為損壞小管上皮細胞(TECs)，其中該能抑制介白素11(IL-11)媒介的訊息傳導之製劑係：(i)抗IL-11抗體或其一抗原結合片段，或(ii)抗IL-11R α 抗體或其一抗原結合片段。

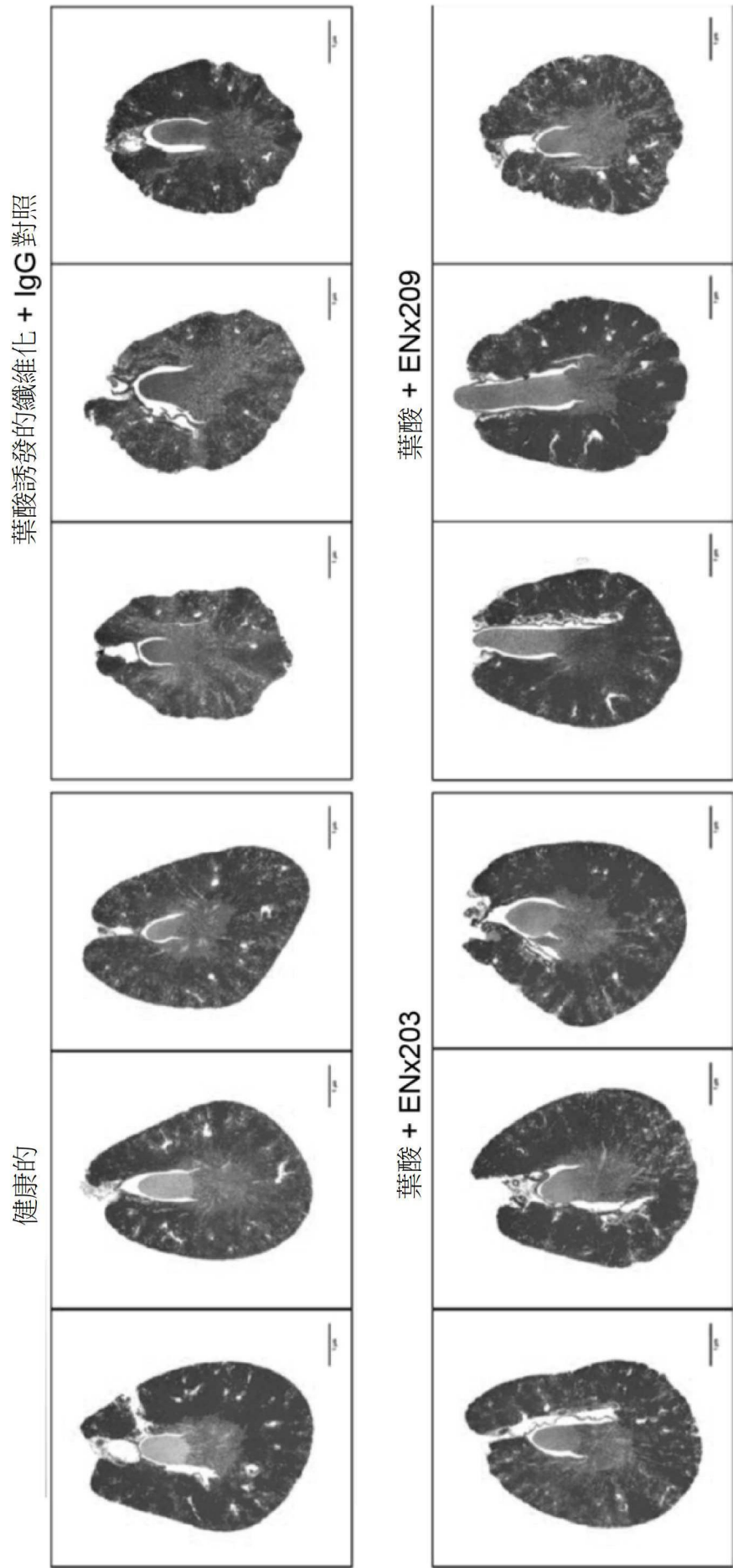
【請求項13】如請求項1至12中任一項之用途，其中該製劑為一能預防或降低介白素11(IL-11)與一介白素11之受體(IL-11R)的結合之製劑。

【請求項14】如請求項1至12中任一項之用途，其中該方法包含投予該製劑給介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現向上調節的一個體。

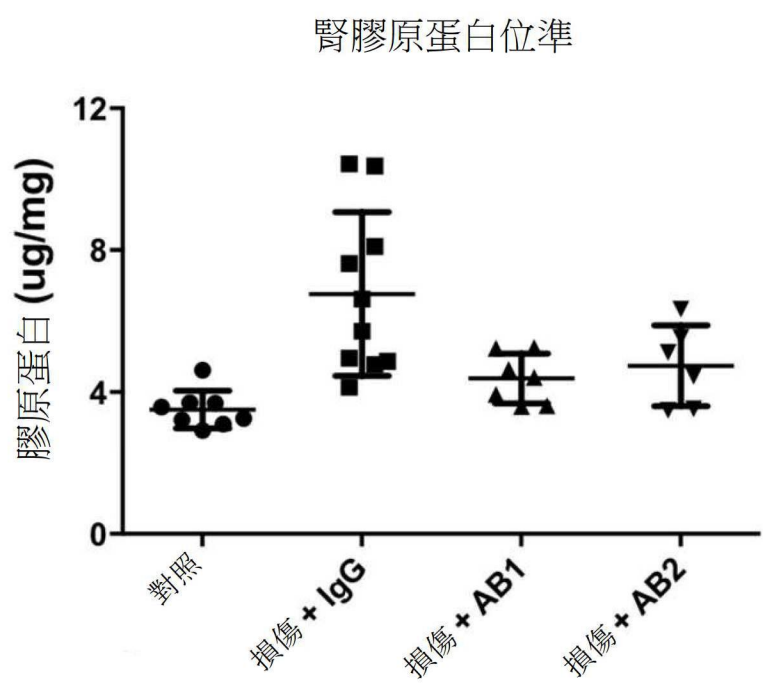
【請求項15】如請求項1至12中任一項之用途，其中該方法包含投予該製劑給介白素11(IL-11)或一介白素11之受體(IL-11R)表現已經判定為向上調節的一個體。

【請求項16】如請求項1至12中任一項之用途，其中該方法包含判定一個體的介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現是否是向上調節的且投予該製劑給介白素11(IL-11)或一IL-11之受體(IL-11R)表現向上調節的該個體。

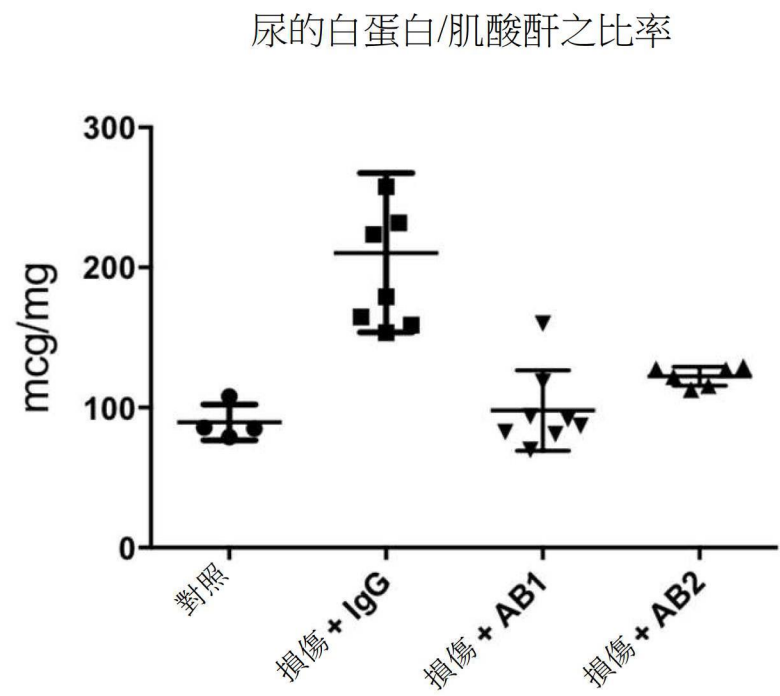
【發明圖式】



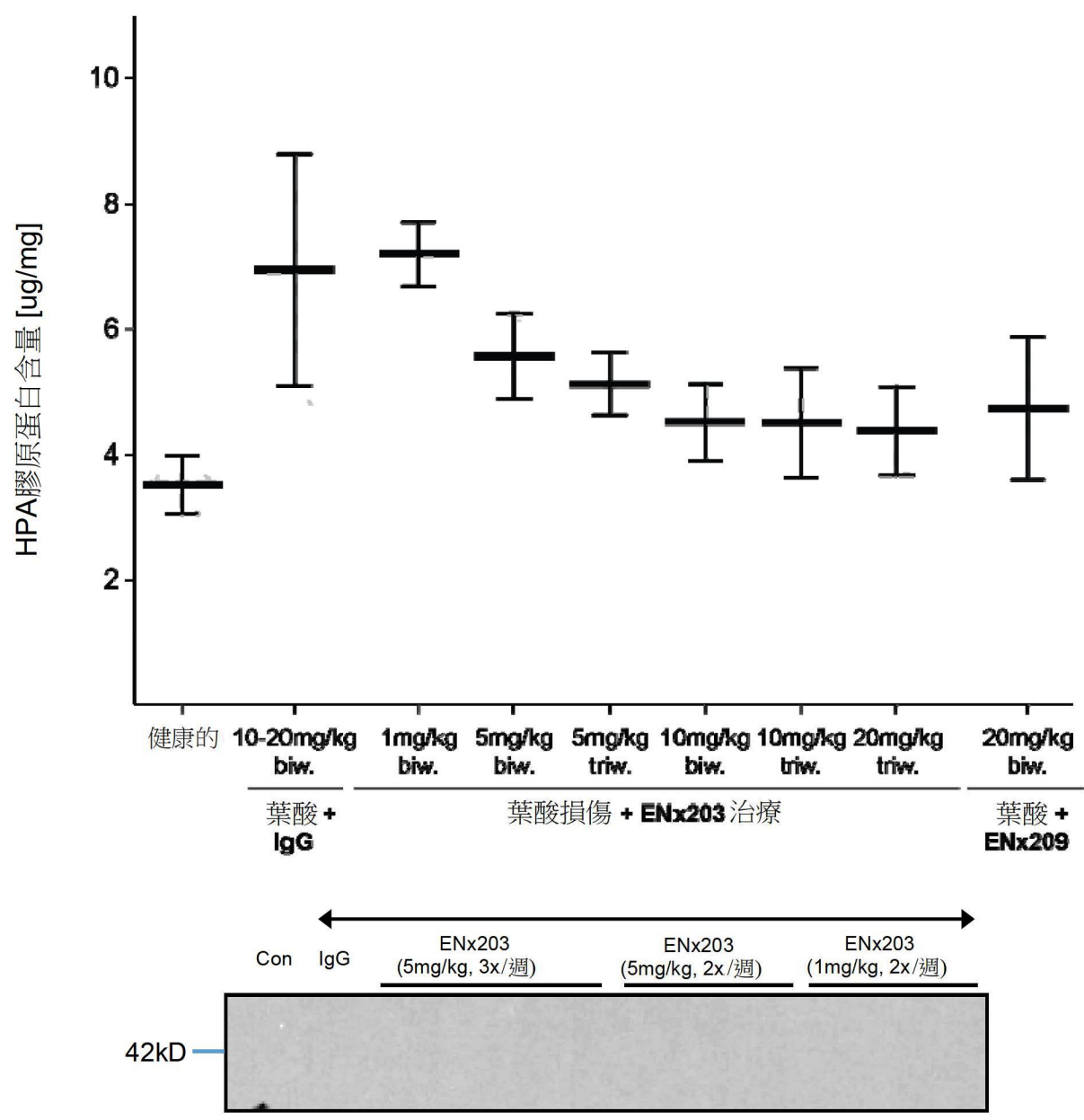
【圖1】



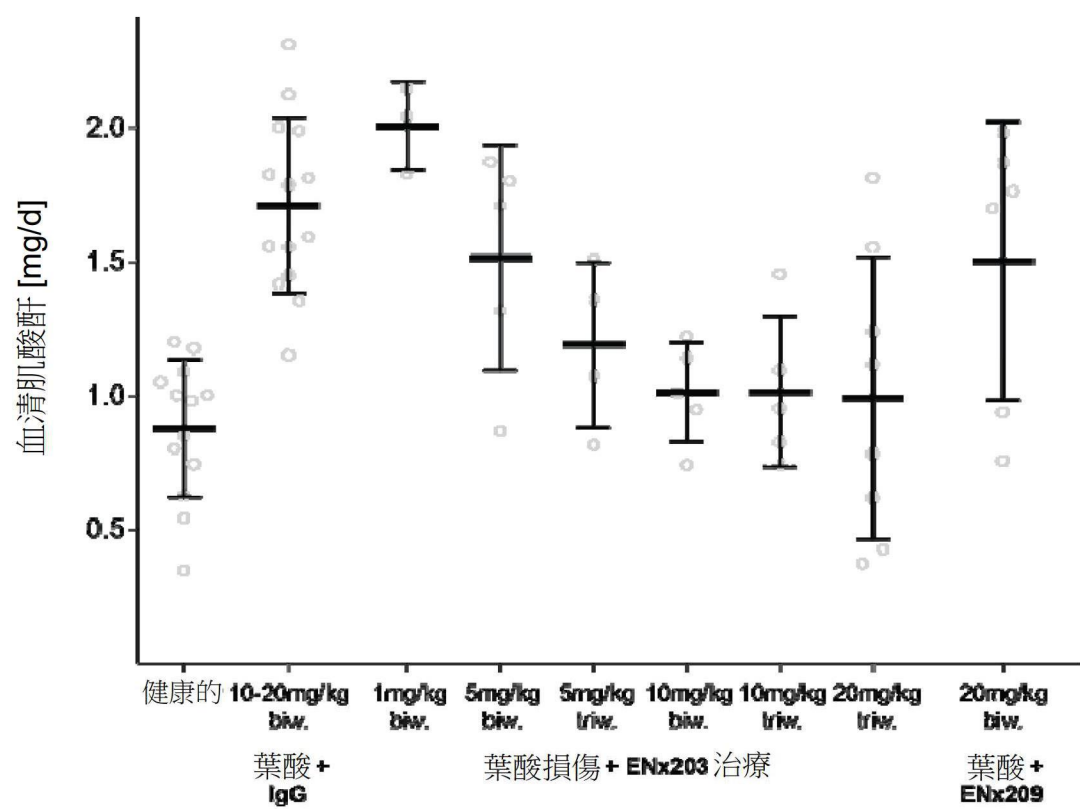
【圖2A】



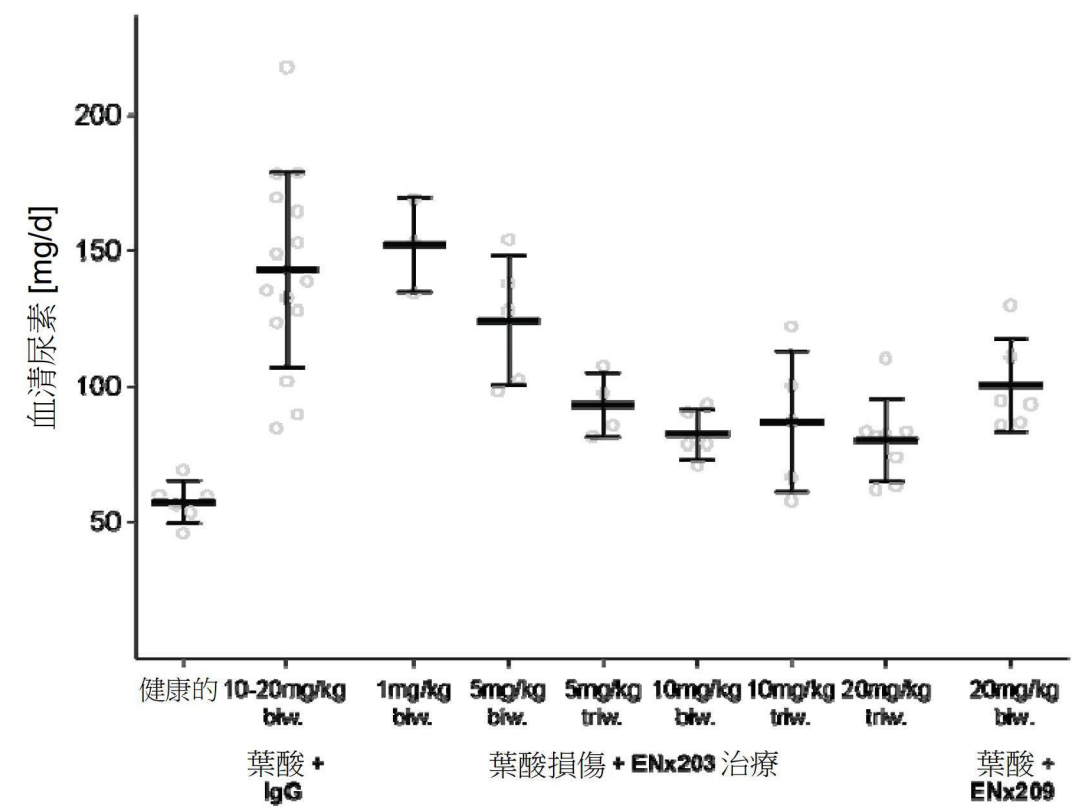
【圖2B】



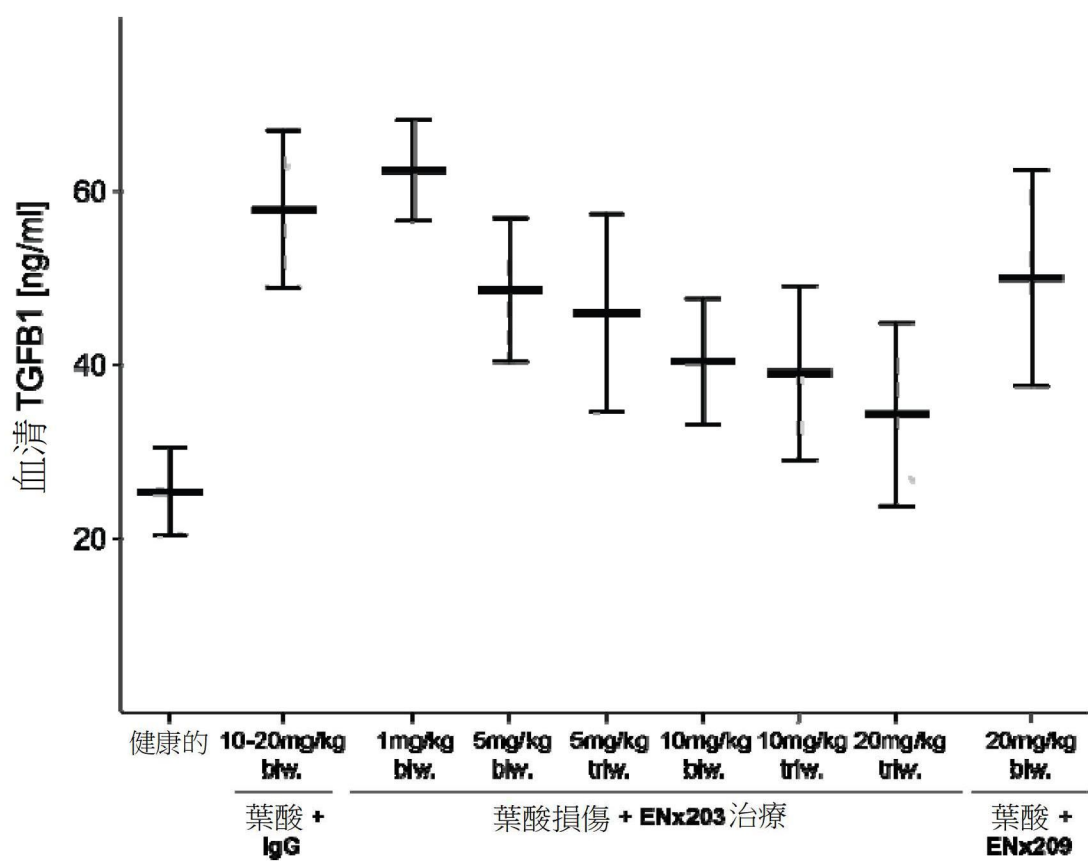
【圖3】



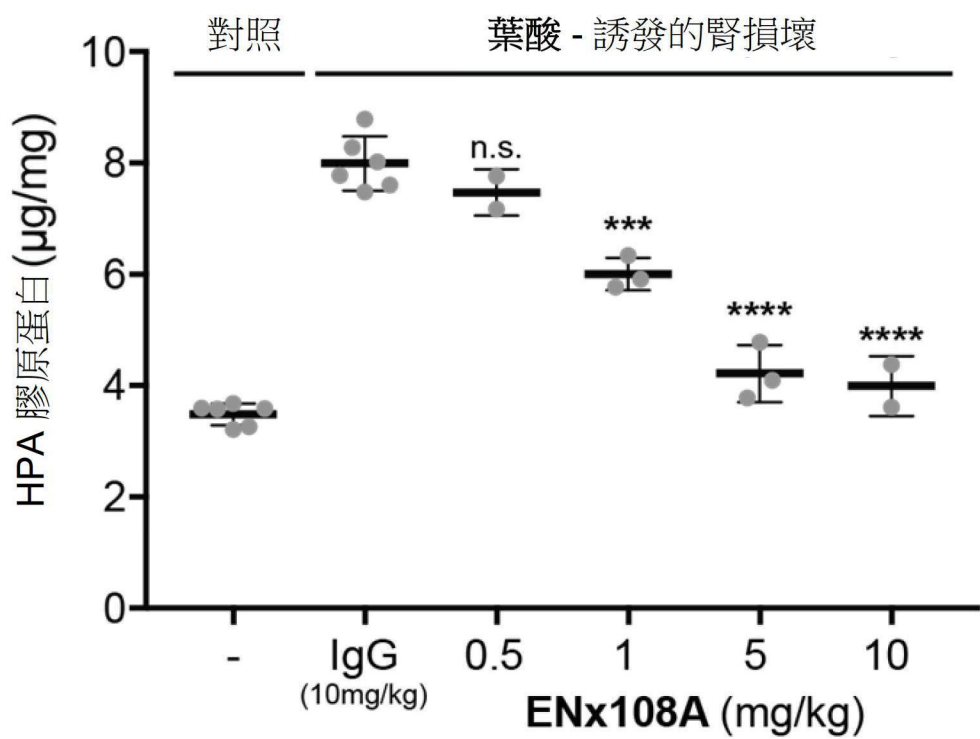
【圖4A】



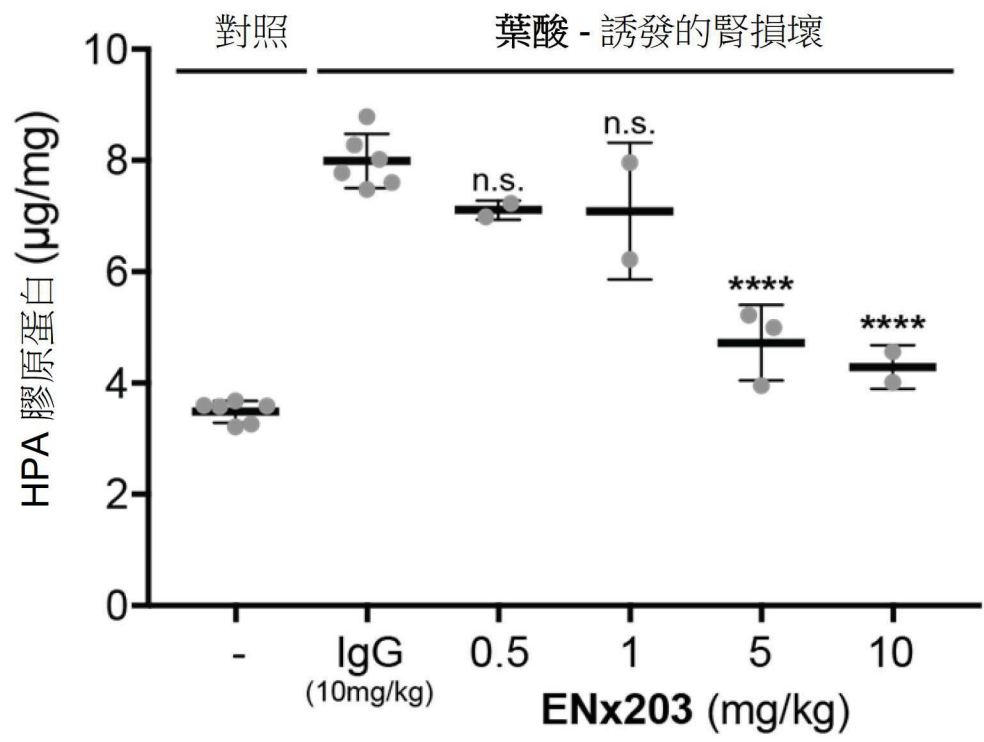
【圖4B】



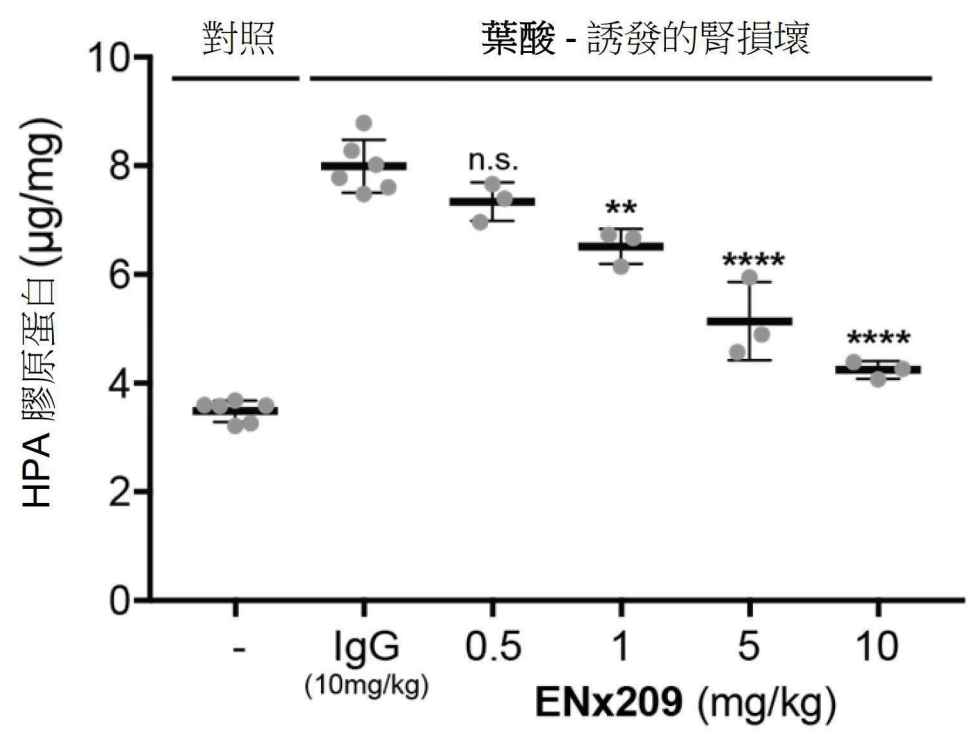
【圖4C】



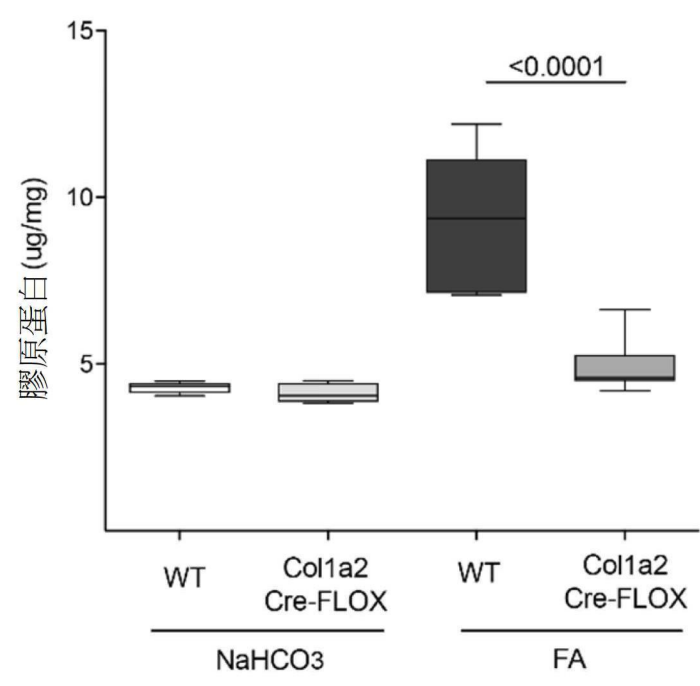
【圖5A】



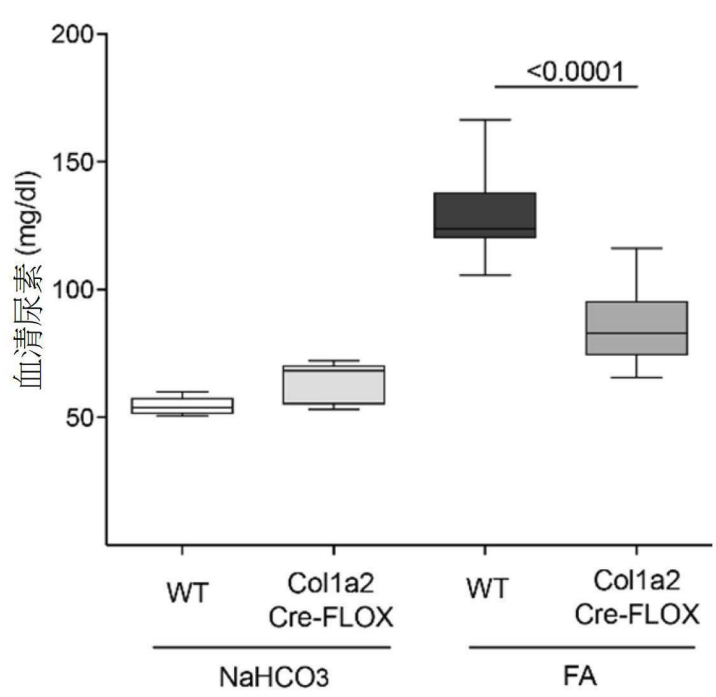
【圖5B】



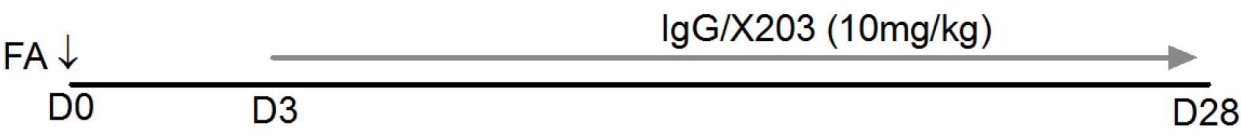
【圖5C】



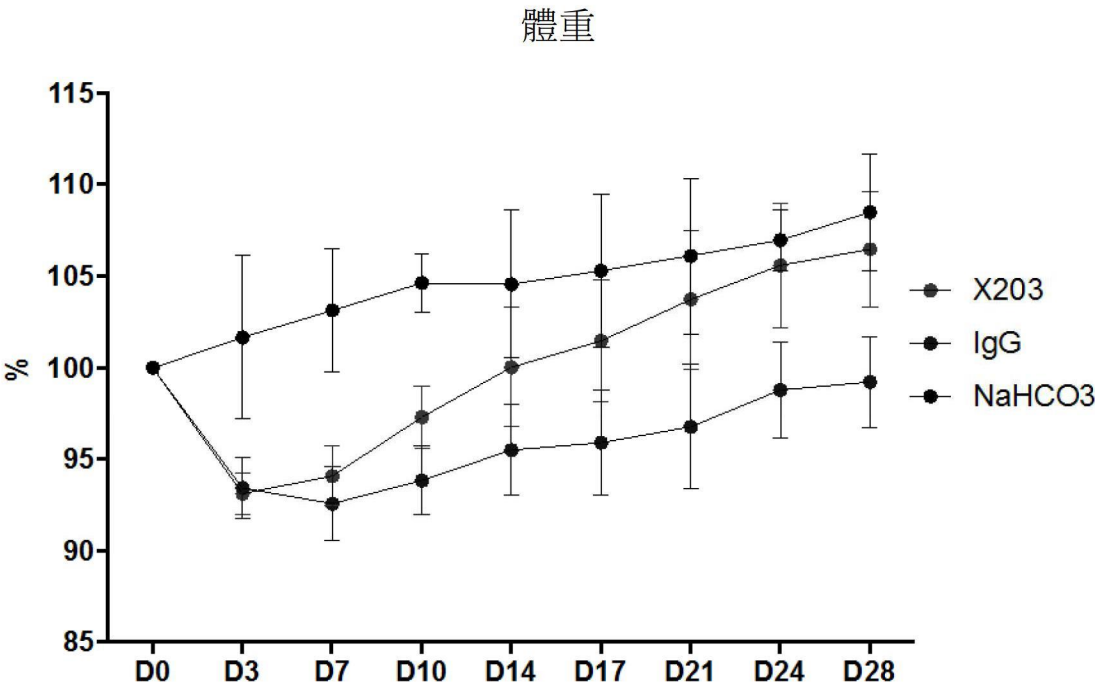
【圖6A】



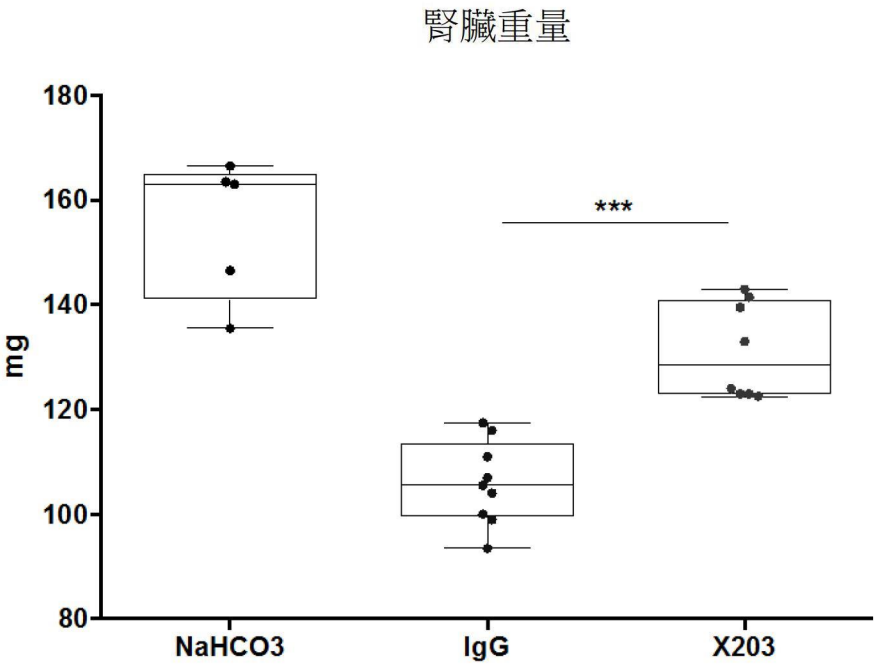
【圖6B】



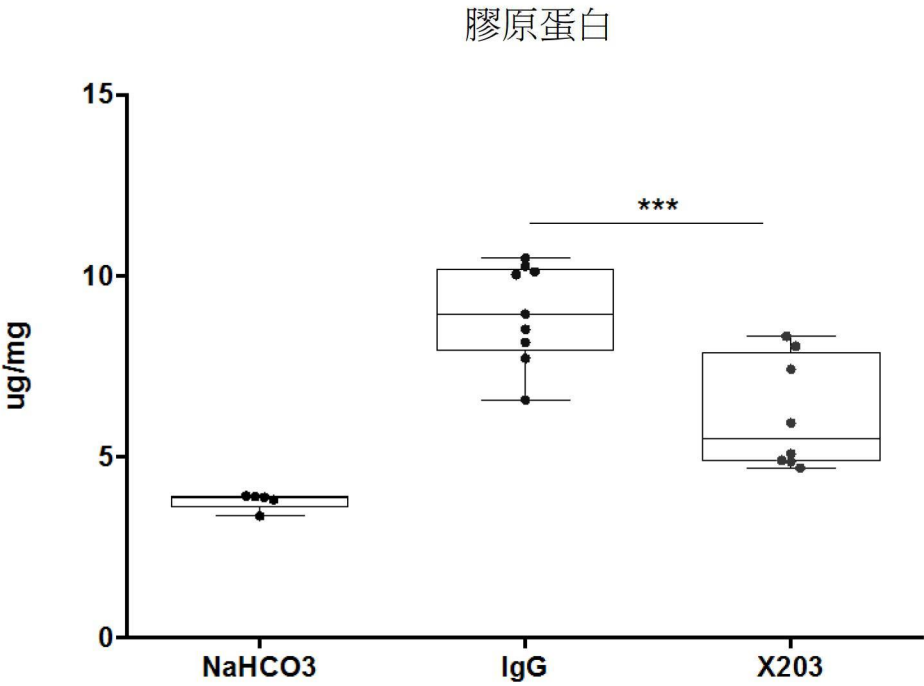
【圖7A】



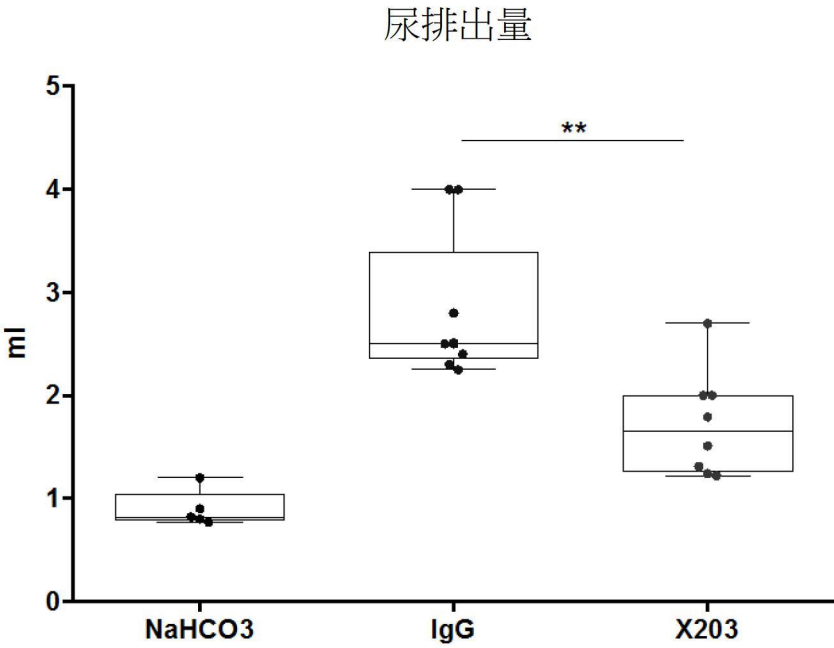
【圖7B】



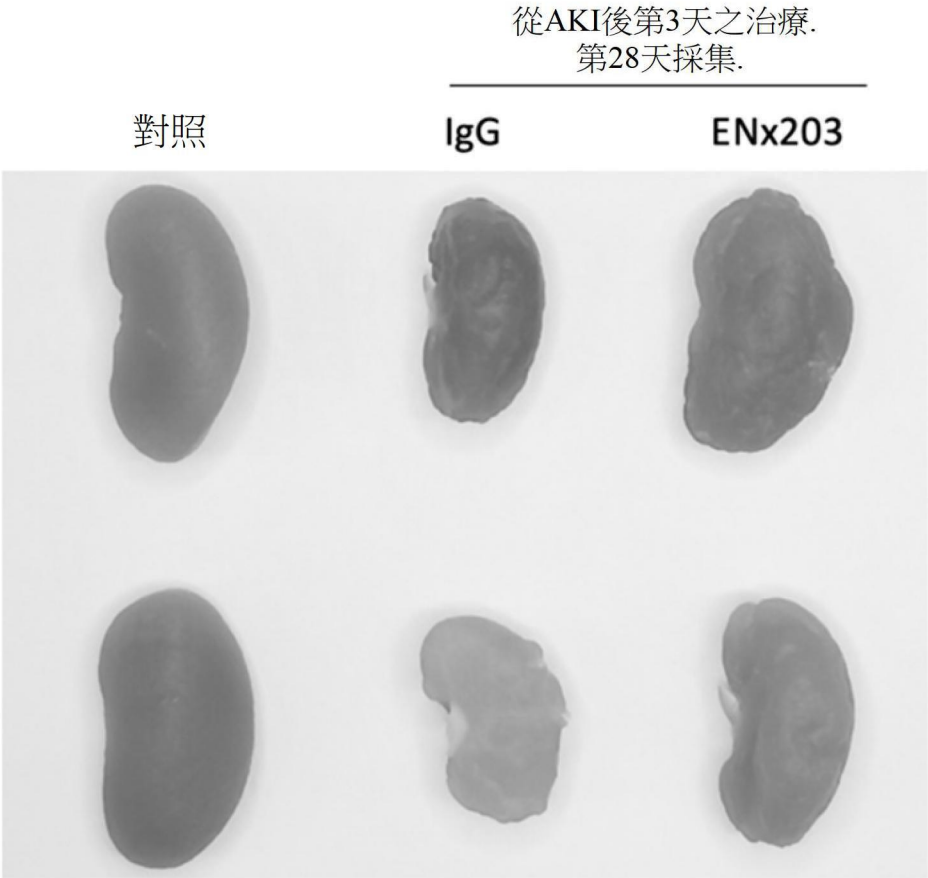
【圖7C】



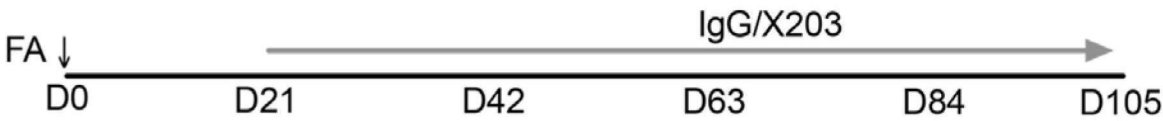
【圖7D】



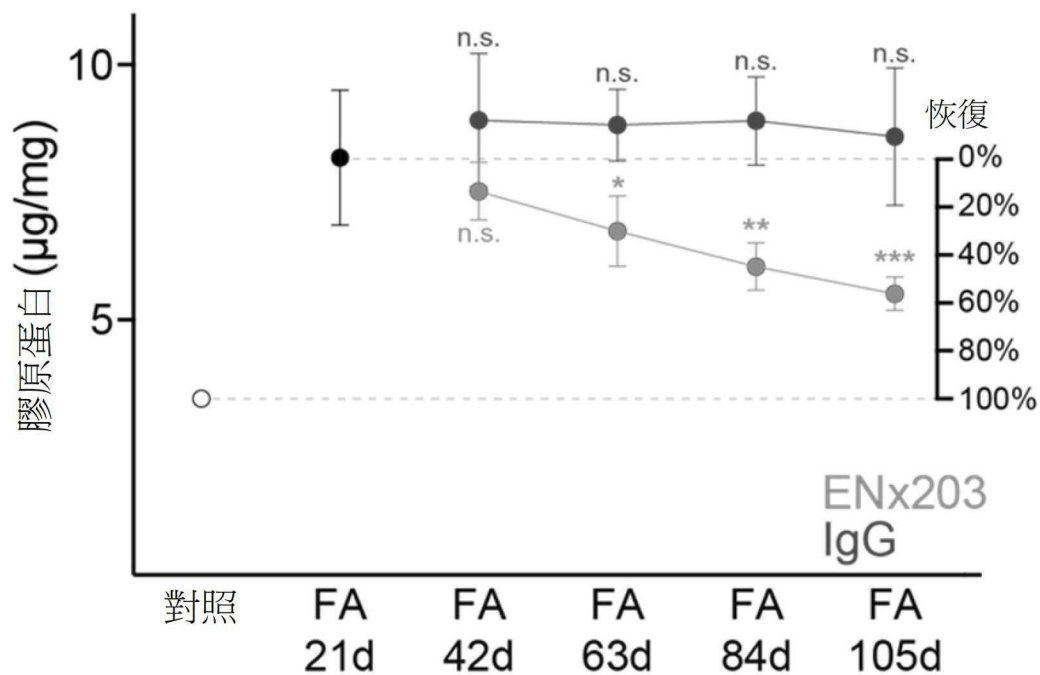
【圖7E】



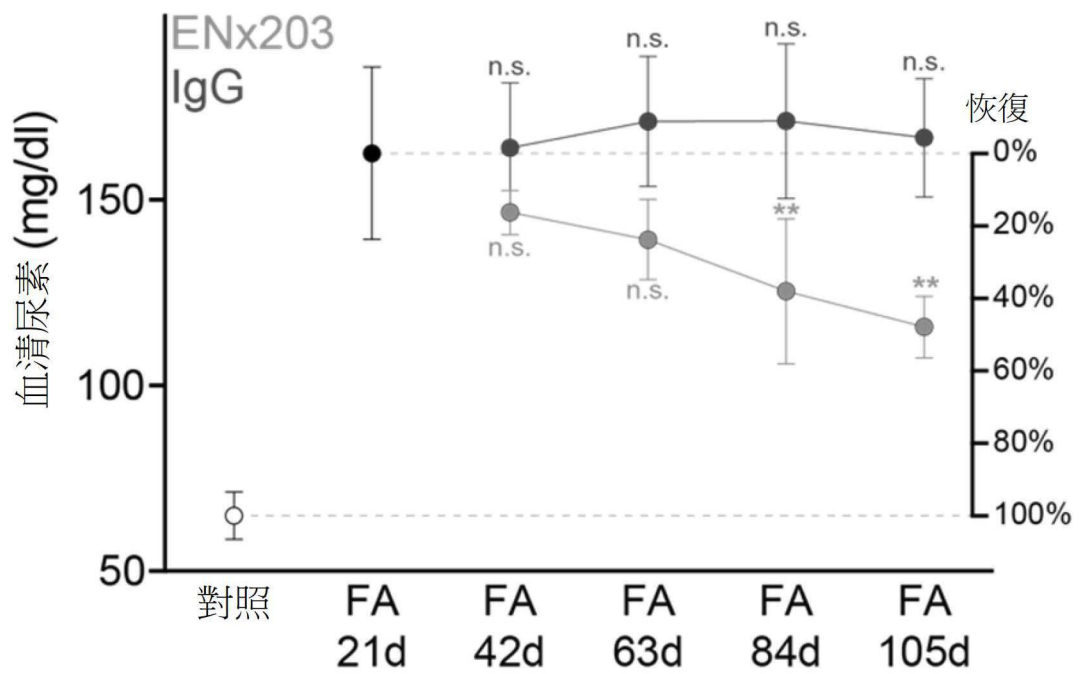
【圖7F】



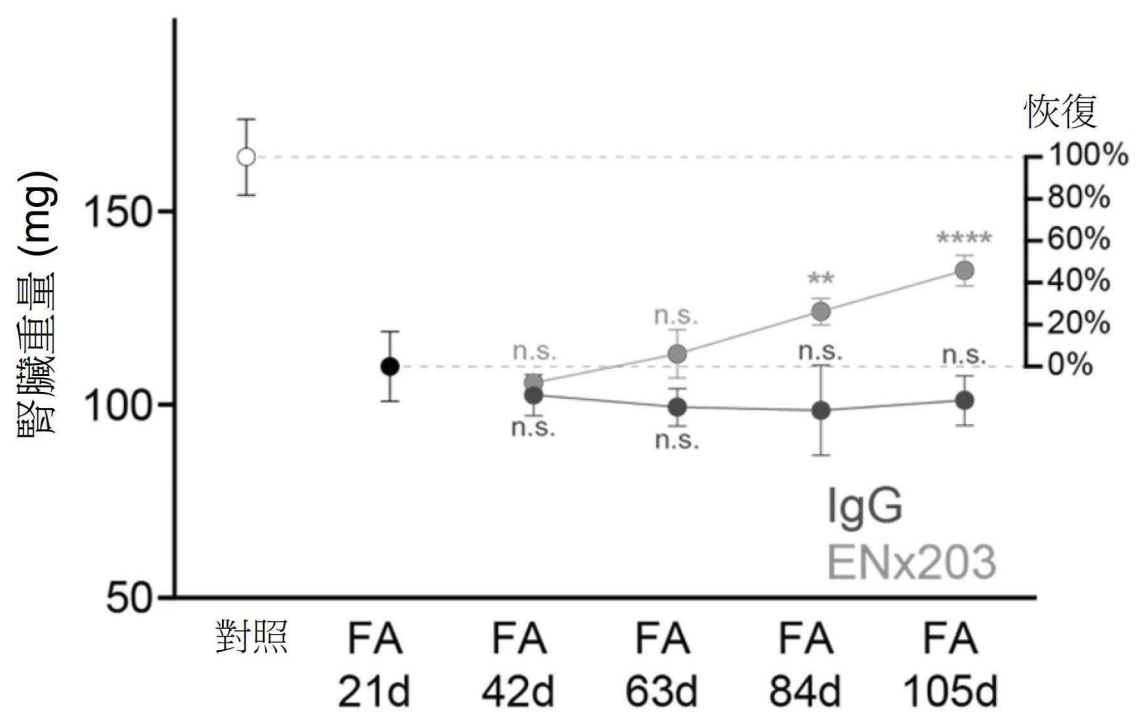
【圖8A】



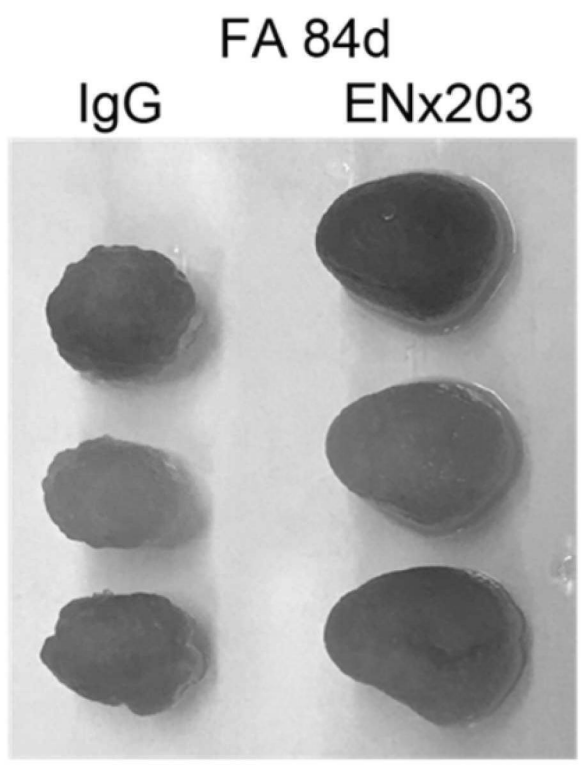
【圖8B】



【圖8C】

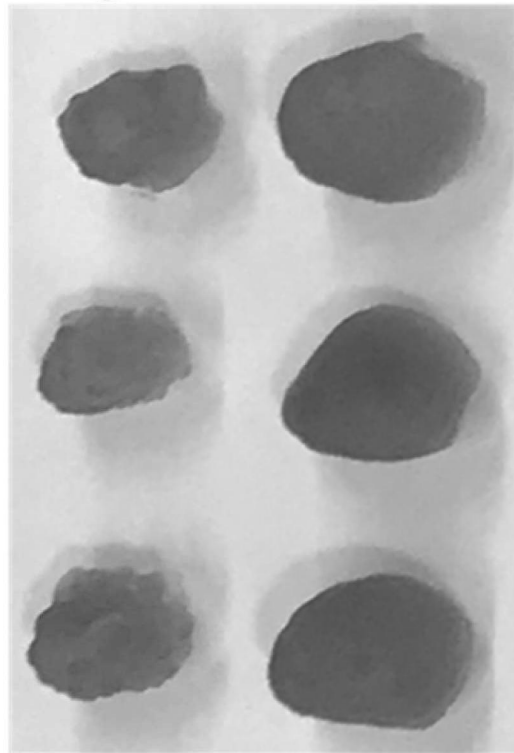


【圖8D】

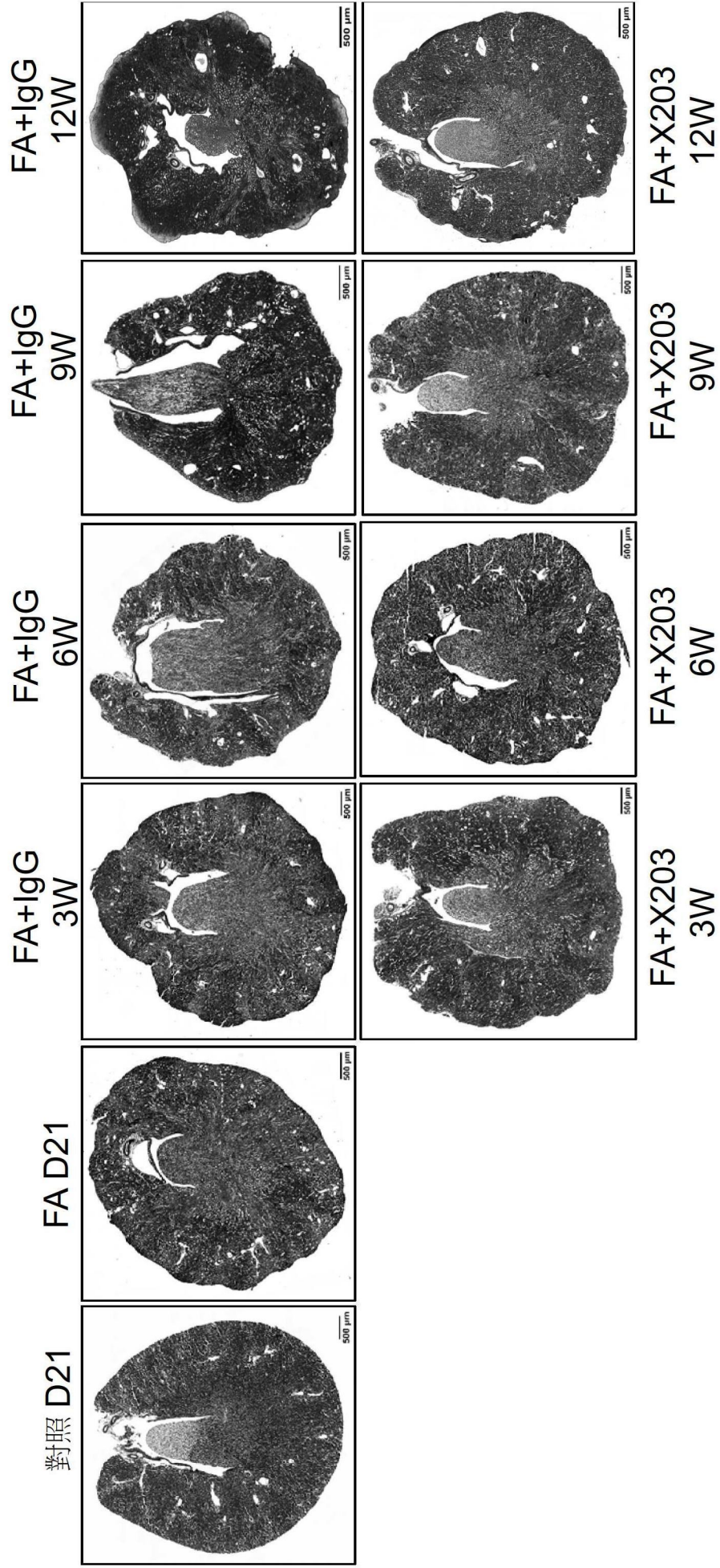


【圖8E】

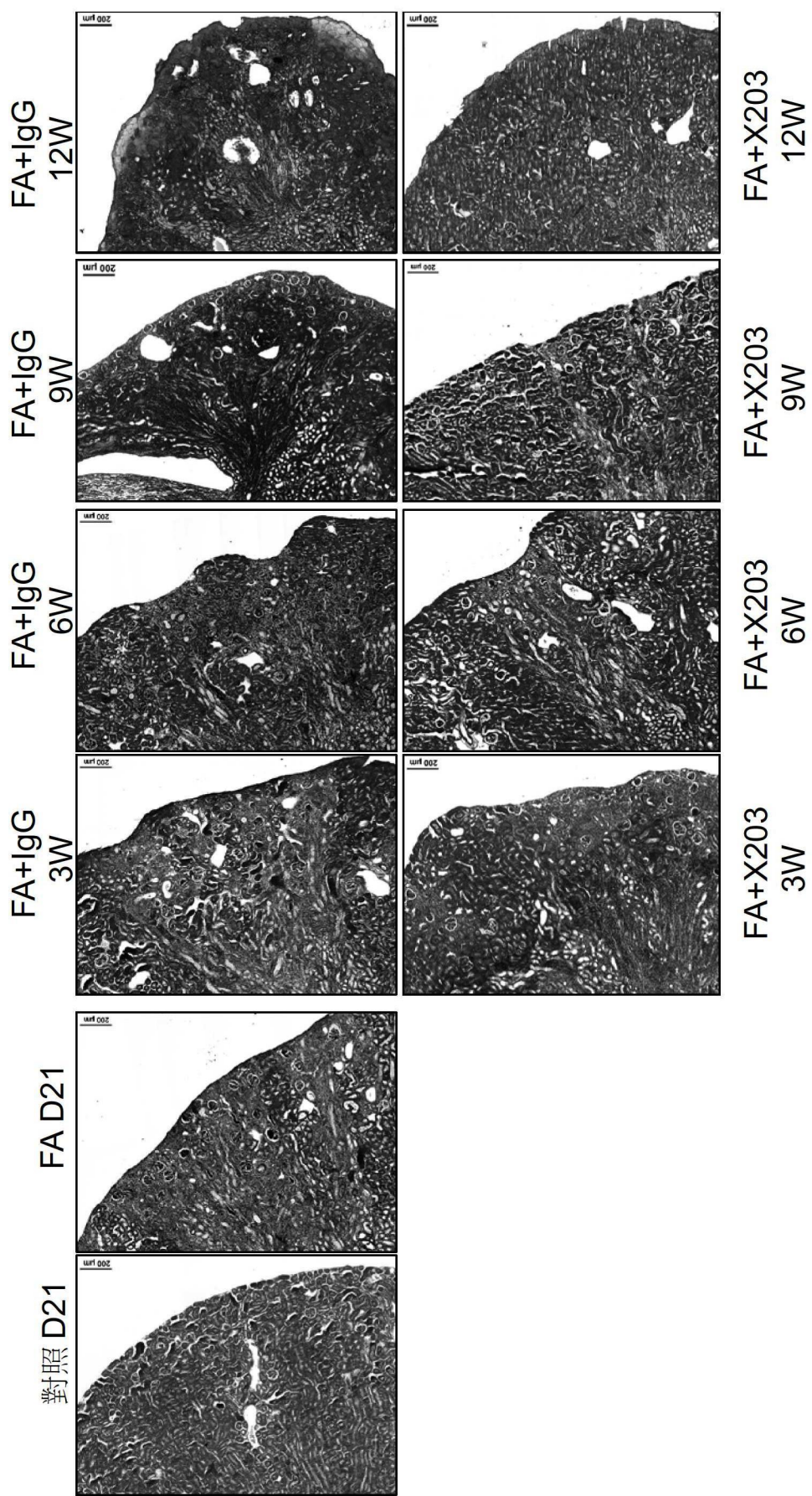
FA 105d
IgG ENx203



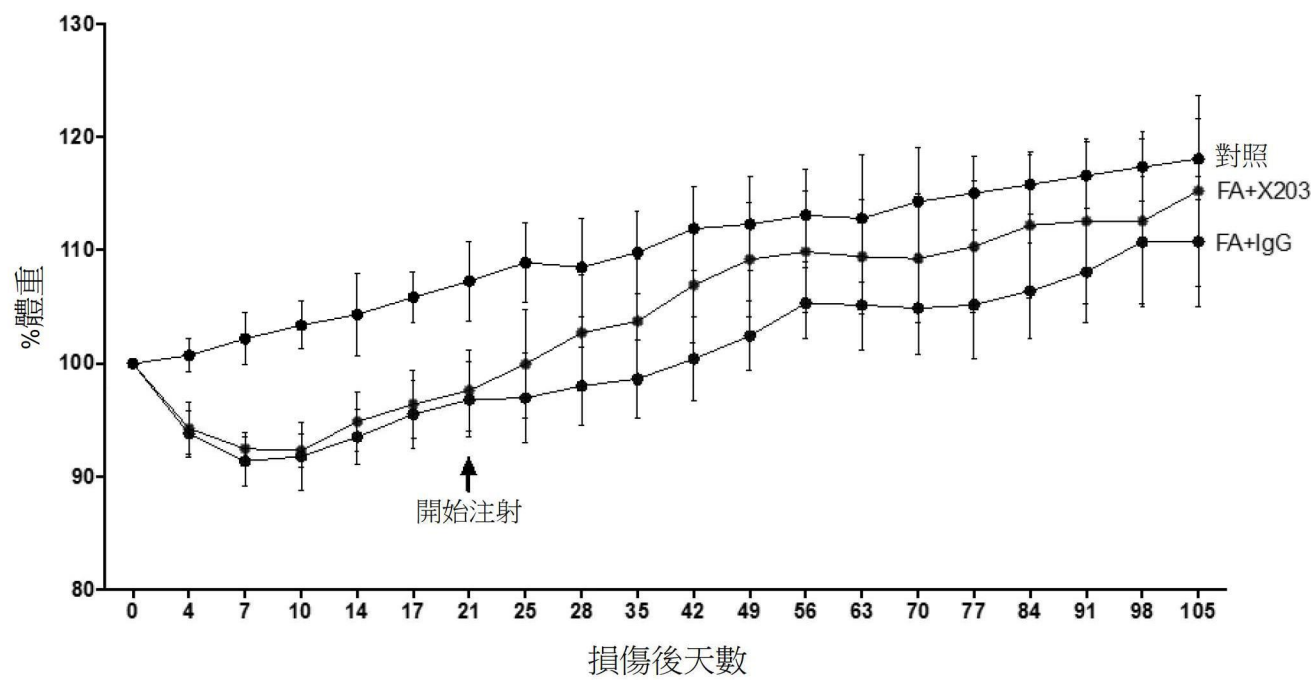
【圖8F】



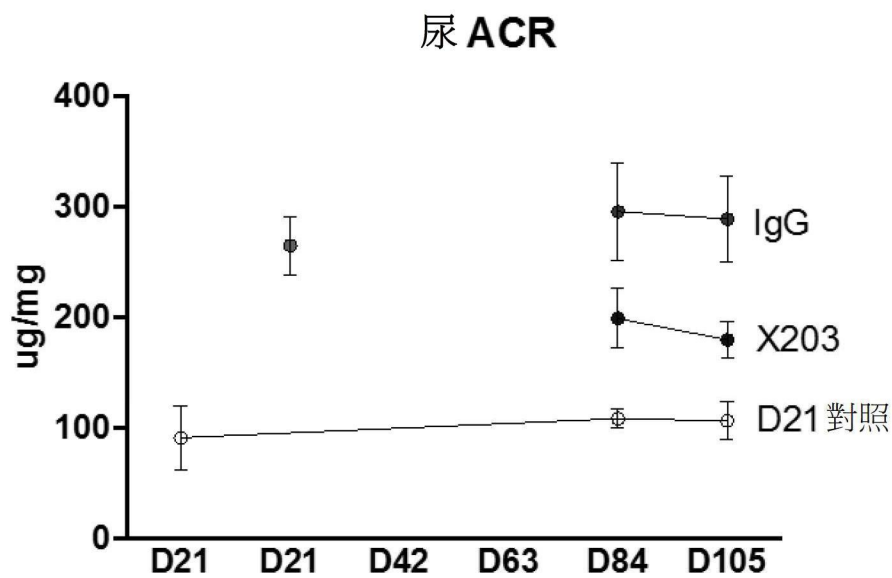
【圖9】



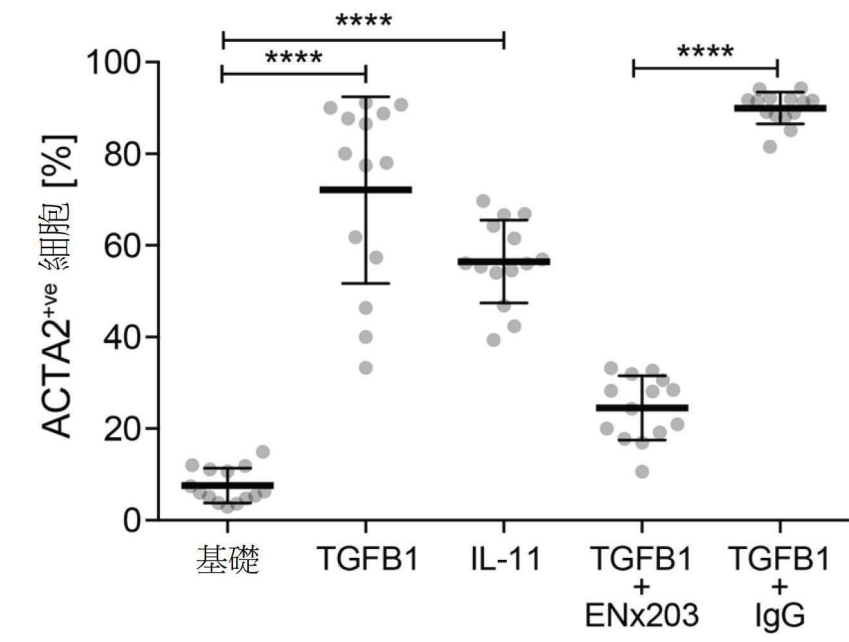
【圖10】



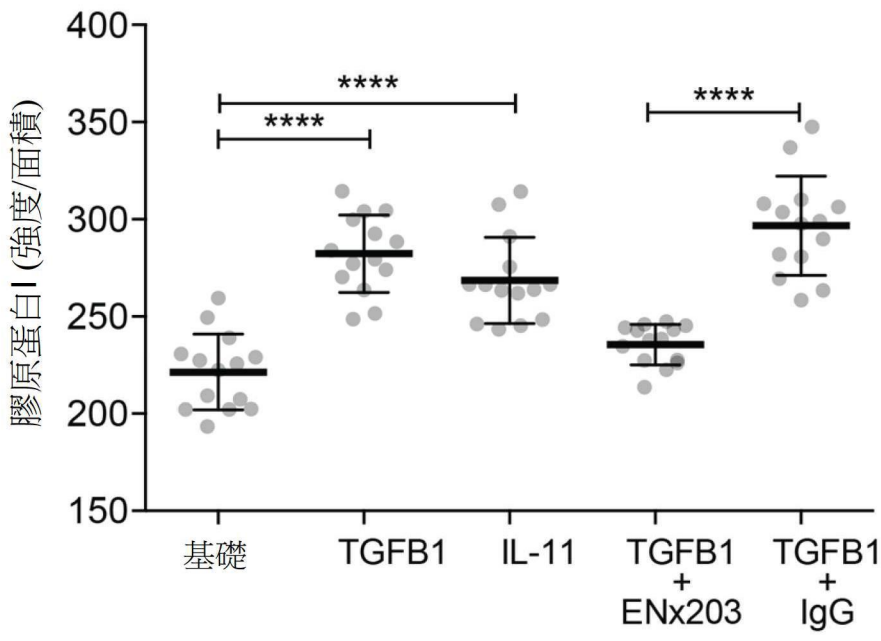
【圖11A】



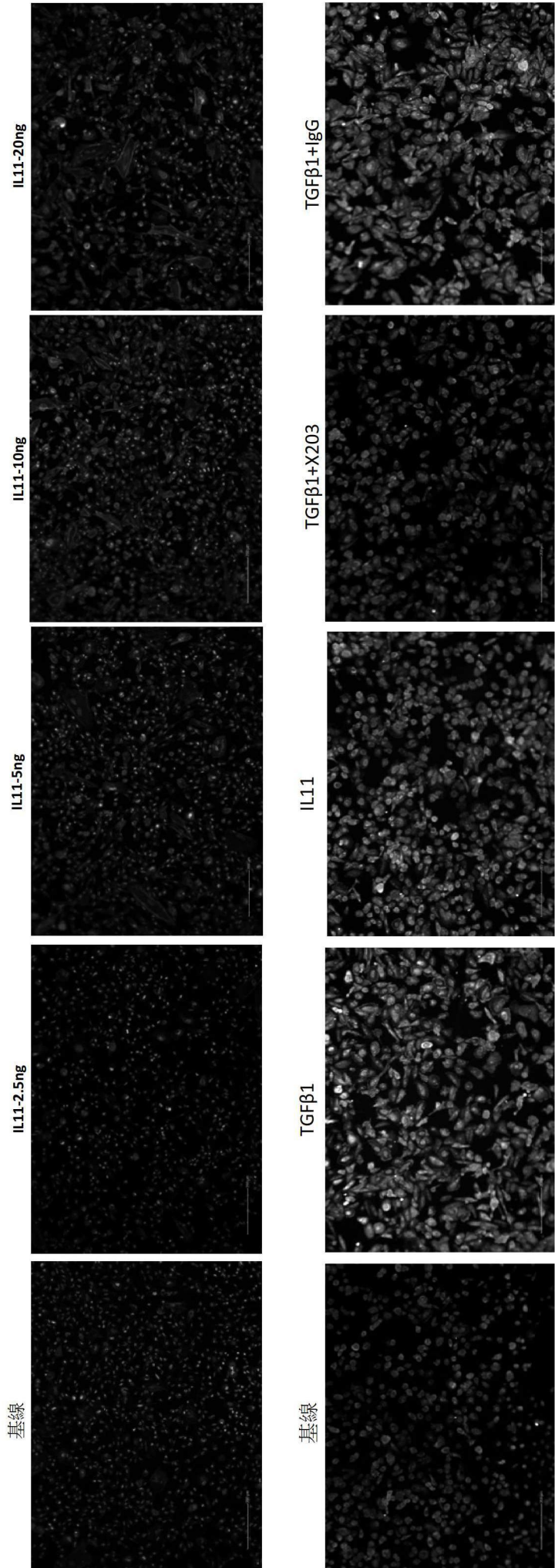
【圖11B】



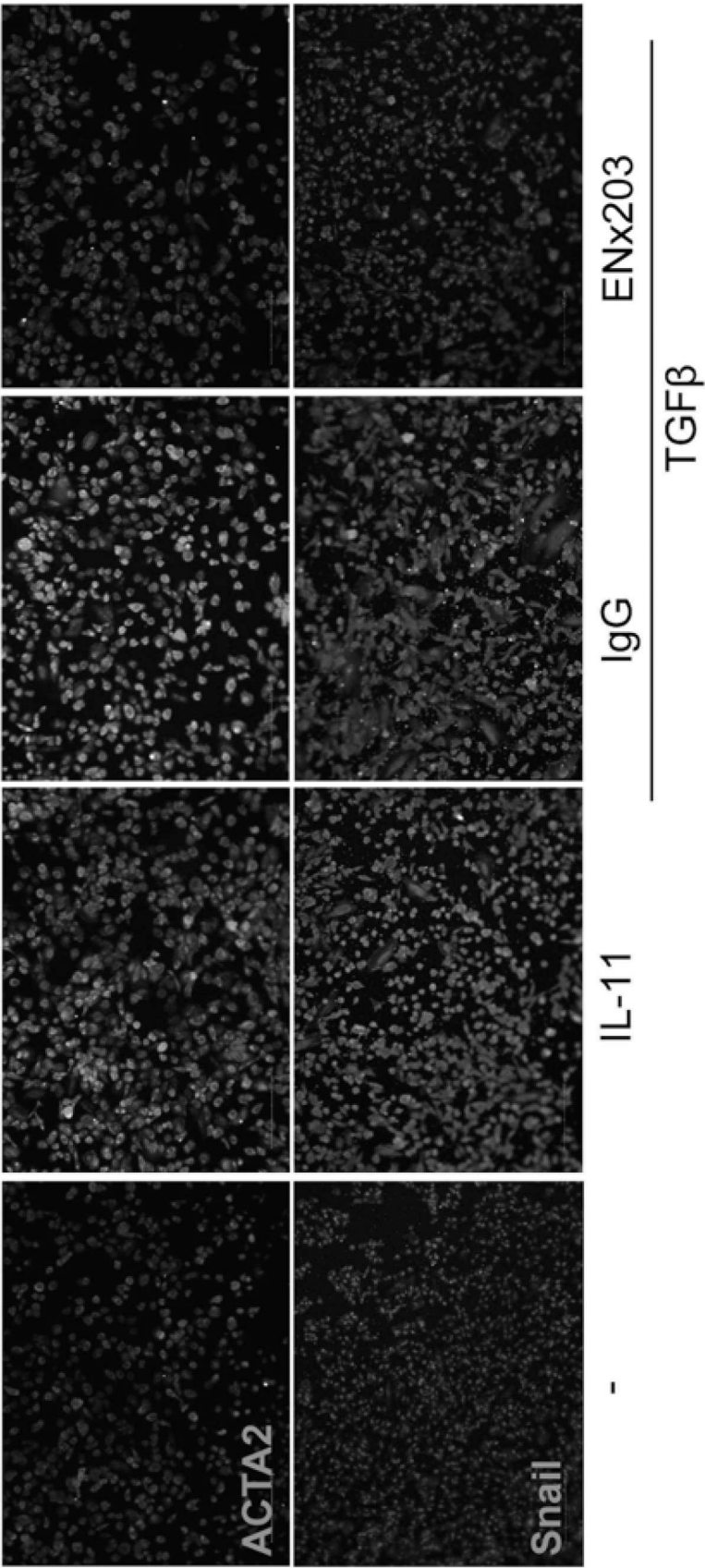
【圖12A】



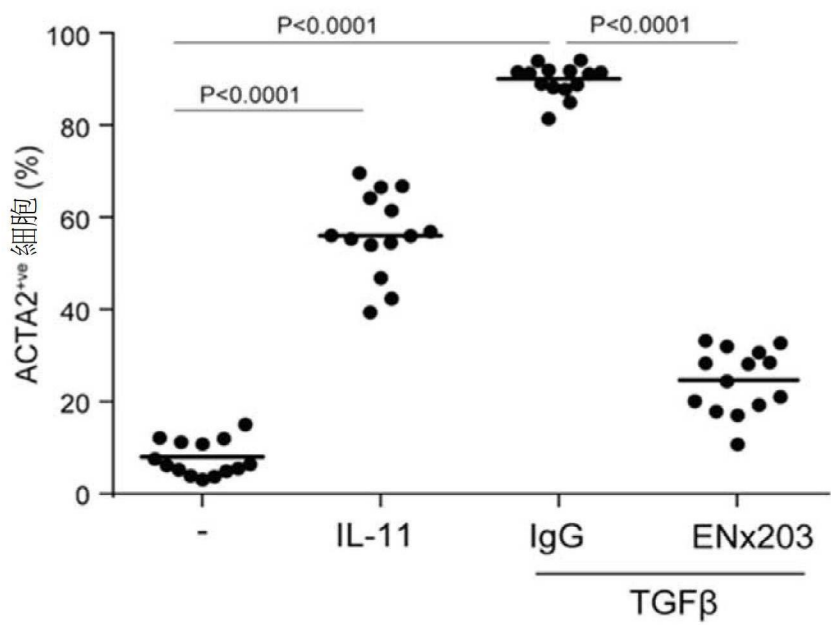
【圖12B】



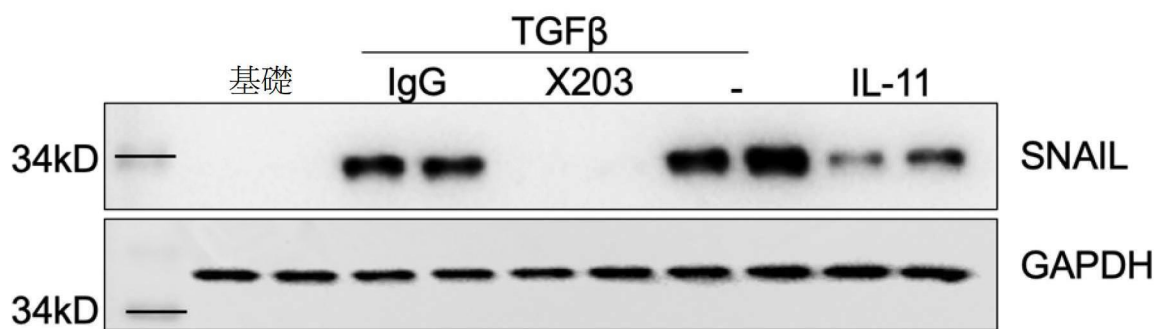
【圖13】



【圖14A】



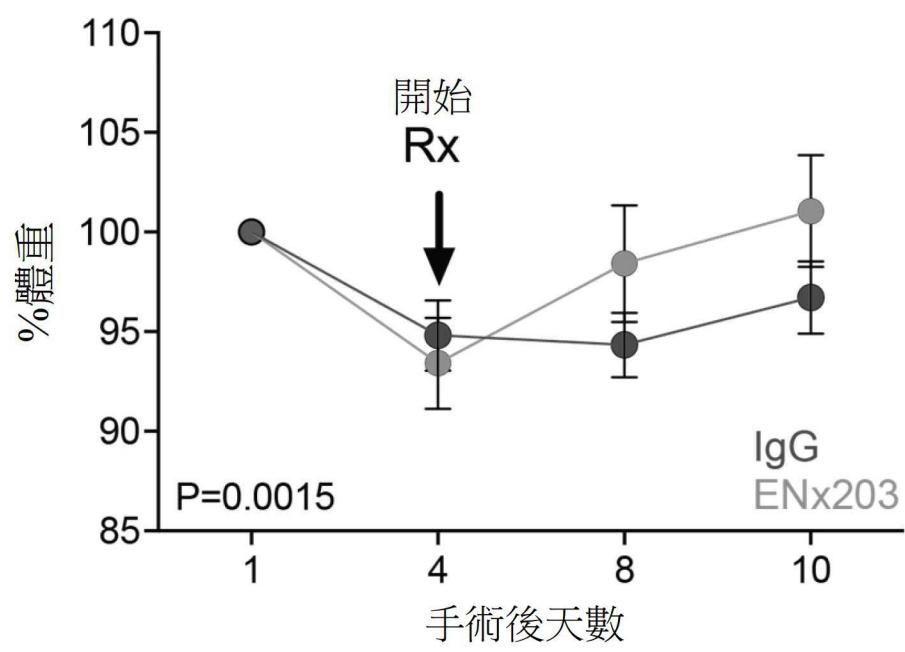
【圖14B】



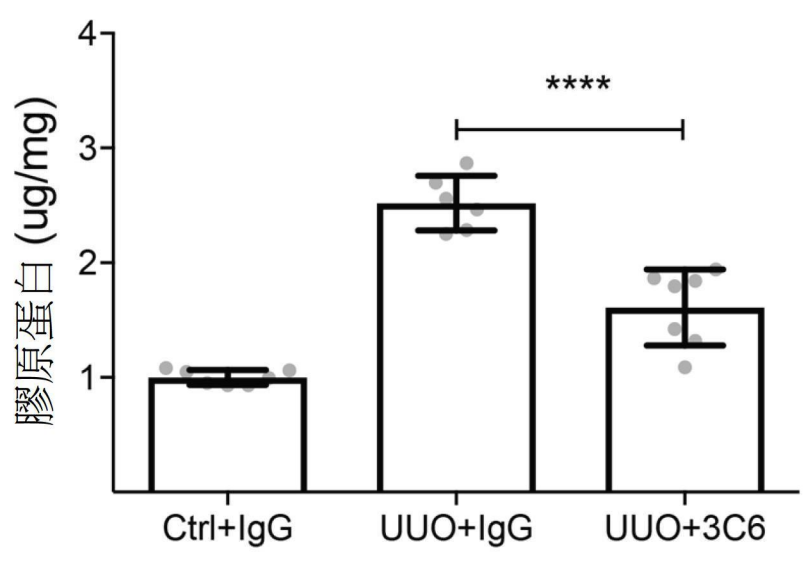
【圖15】



【圖16】

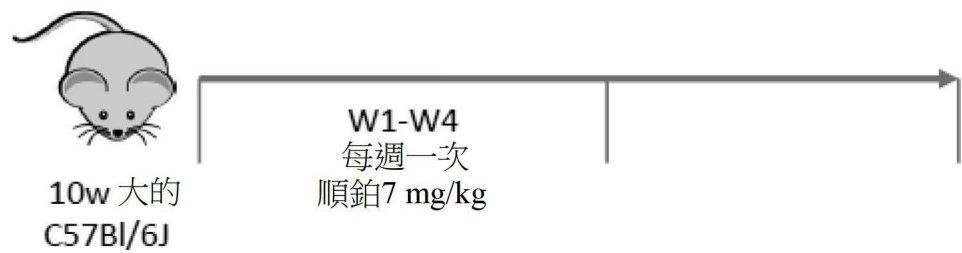


【圖17A】

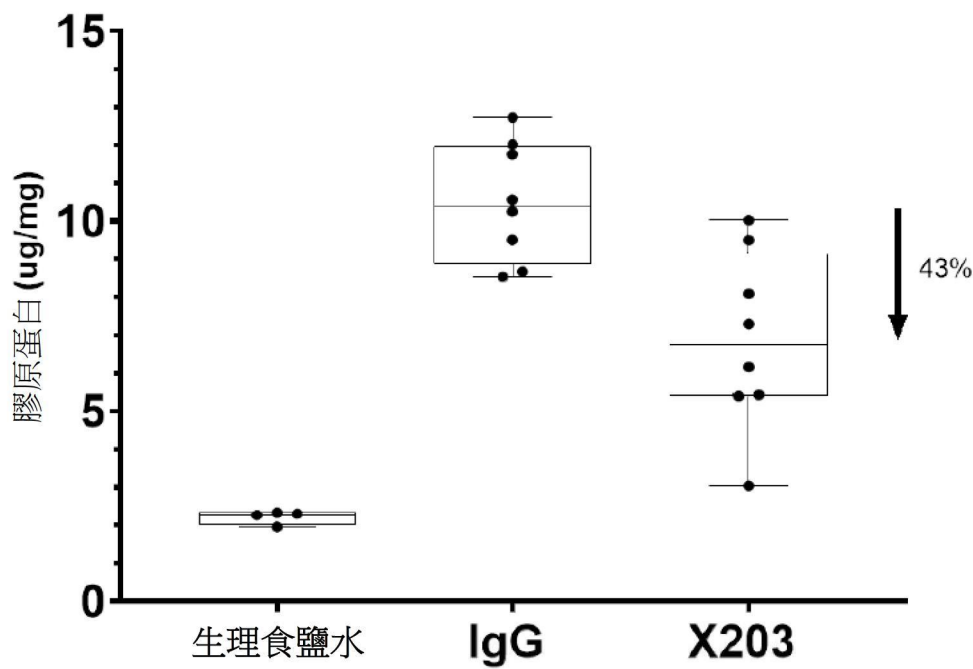


【圖17B】

小鼠從W1由IP接受X203(10 mg/kg)、IgG (10 mg/kg)或生理食鹽水直到收穫為止

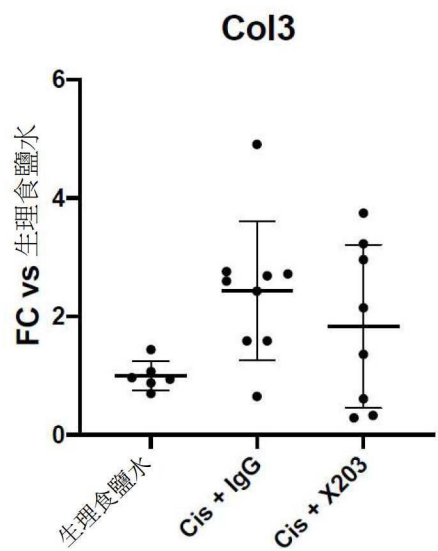


【圖18A】

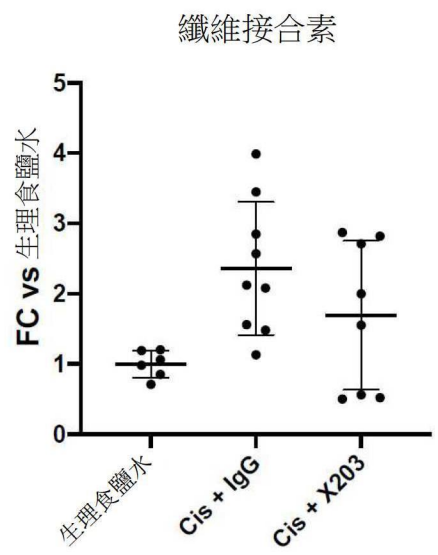


		生理食鹽水	IgG	X203		
平均		2.215	10.51	6.869		
標準差		0.1786	1.566	2.330		
生理食鹽水vs. IgG	-8.294	-11.13 至 -5.462	是	****	<0.0001	
生理食鹽水vs. X203	-4.653	-7.485 至 -1.821	是	**	0.0016	
IgG vs. X203	3.640	1.328 至 5.953	是	**	0.0023	

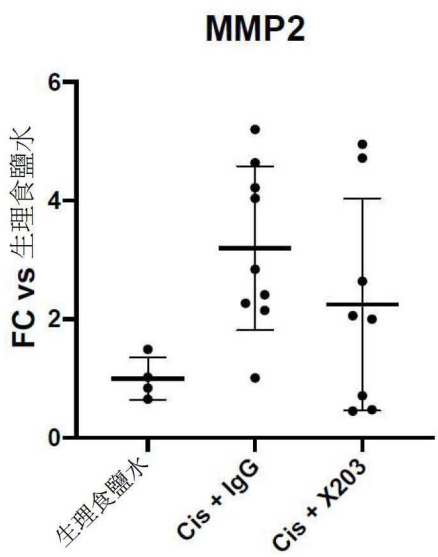
【圖18B】



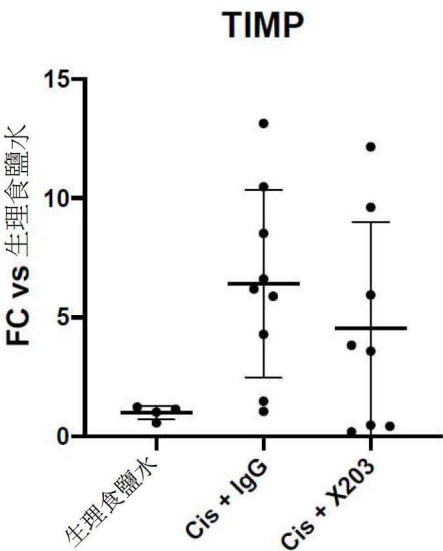
【圖18C】



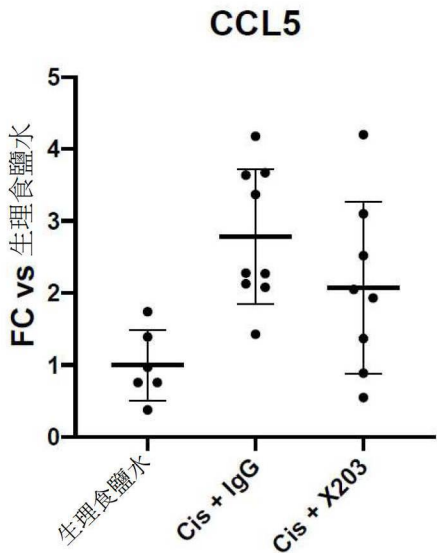
【圖18D】



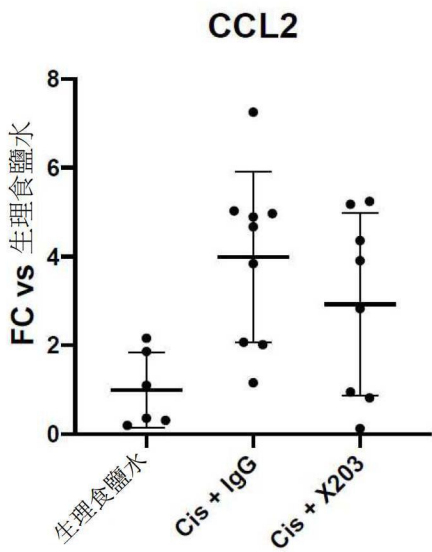
【圖18E】



【圖18F】



【圖18G】



【圖18H】