

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018107056, 23.08.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

24.08.2015 US 62/208,975;

08.10.2015 US 62/238,828

(43) Дата публикации заявки: 26.09.2019 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.03.2018

(86) Заявка РСТ:

US 2016/048221 (23.08.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/035154 (02.03.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

МедИммьюн, ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

ВАН, Цюнь (US),

РАДЖАН, Сараванан (US),

ЧАН, Чэв-Шунь (US),

ХЕЙДБРИНК ТОМПСОН, Дженни (US),

ЛИНЬ, Хунг-Юй (US),

СТОУВЕР, Чарльз Кендалл (US),

ПЕННИНИ, Меган (US),

ДАЛЛ' АКВА, Уильям (US),

ЧУДХАРИ, Партха С. (US),

СЯО, Сяодун (US)

(54) **ПОЛИПЕПТИДЫ MRKA, АНТИТЕЛА К НИМ И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, где указанный антигенсвязывающий белок а) связывается по меньшей мере с двумя серотипами *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*); б) индуцирует опсонофагоцитарный киллинг (ОРК) *K. pneumoniae* или с) связывается по меньшей мере с двумя серотипами *K. pneumoniae* и индуцирует ОРК *K. pneumoniae*.

2. Антигенсвязывающий белок по п. 1, где указанный антигенсвязывающий белок связывается по меньшей мере с двумя серотипами *K. pneumoniae*, выбранными из группы, состоящей из: O1:K2, O1:K79, O2a:K28, O5:K57, O3:K58, O3:K11, O3:K25, O4:K15, O5:K61, O7:K67 и O12:K80.

3. Антигенсвязывающий белок по п. 1 или 2, где указанный антигенсвязывающий белок индуцирует ОРК по меньшей мере одного или двух серотипов *K. pneumoniae*, выбранных из группы, состоящей из: O1:K2, O1:K79, O2a:K28, O5:K57, O3:K58, O3:K11, O3:K25, O4:K15, O5:K61, O7:K67 и O12:K80.

4. Антигенсвязывающий белок по п. 3, где указанный антигенсвязывающий белок индуцирует 100% ОРК штаммов *K. pneumoniae* 9148 (O2a:K28), 9178 (O3:K58) и 9135 (O4:K15); и/или индуцирует 80% ОРК штамма *K. pneumoniae* 29011 (O1:K2), как измерено с применением биолюминесцентного анализа ОРК.

5. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-4, где указанный

антигенсвязывающий белок обеспечивает преимущество с точки зрения выживаемости животного, которого подвергали воздействию штамма *K. pneumoniae*, выбранного из группы, состоящей из Kp29011, Kp9178 и Kp43816.

6. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, где указанный антигенсвязывающий белок ингибирует или снижает формирование биопленки *Klebsiella*.

7. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, где указанный антигенсвязывающий белок ингибирует или снижает прикрепление *Klebsiella* к клеткам.

8. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывает MrkA, содержащий набор участков, определяющих комплементарность (CDR): HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где:

- HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO:1;
- HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 2;
- HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 3;
- LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 7;
- LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 8; и
- LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 9.

9. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывает MrkA, где указанный антигенсвязывающий белок содержит вариабельный участок тяжелой цепи (VH), который по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен SEQ ID NO:13, и/или вариабельный участок легкой цепи (VL), который по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен SEQ ID NO:15.

10. Антигенсвязывающий белок по п. 9, где указанный антигенсвязывающий белок содержит VH, который включает SEQ ID NO:13, и VL, который включает SEQ ID NO: 15.

11. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, содержащий VH, который включает SEQ ID NO:13.

12. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, содержащий VL, который включает SEQ ID NO:15.

13. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывает MrkA, содержащий набор участков, определяющих комплементарность (CDR): HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где:

- HCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 4;
- HCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 5;
- HCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 6;
- LCDR1 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 10;
- LCDR2 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 11; и
- LCDR3 имеет аминокислотную последовательность под SEQ. ID. NO: 12.

14. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывает MrkA, где указанный антигенсвязывающий белок содержит вариабельный участок тяжелой цепи (VH), который по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен SEQ ID NO:14, и/или вариабельный участок легкой цепи (VL), который по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен SEQ ID NO:16.

15. Антигенсвязывающий белок по п. 14, где указанный антигенсвязывающий белок содержит VH, который включает SEQ ID NO:14, и VL, который включает SEQ ID NO: 16.

16. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, содержащий VH, который включает SEQ ID NO:14.

17. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с

MrkA, содержащий VL, который включает SEQ ID NO:16.

18. Выделенный антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-17, где антигенсвязывающий белок связывается с эпитопом из аминокислот 1-40 и 171-202 из SEQ ID NO:17.

19. Выделенный антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-18, где антигенсвязывающий белок специфически связывается с MrkA (SEQ ID NO:17), но не связывается ни с SEQ ID NO:26, ни с SEQ ID NO:27.

20. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, где антигенсвязывающий белок связывается с эпитопом из аминокислот 1-40 и 171-202 из SEQ ID NO:17.

21. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA (SEQ ID NO:17), но не связывается ни с SEQ ID NO:26, ни с SEQ ID NO:27.

22. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, содержащий набор участков, определяющих комплементарность (CDR): HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, выбранных из группы, состоящей из:

SEQ ID NO: 29-31 и 41-43 соответственно;

SEQ ID NO: 32-34 и 44-46 соответственно;

SEQ ID NO: 35-37 и 47-49 соответственно; и

SEQ ID NO: 38-40 и 50-52 соответственно.

23. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, где указанный антигенсвязывающий белок содержит переменный участок тяжелой цепи (VH), который по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен SEQ ID NO:53, 54, 55 или 56, и/или переменный участок легкой цепи (VL), который по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен SEQ ID NO:57, 58, 59 или 60.

24. Антигенсвязывающий белок по п. 23, где указанный антигенсвязывающий белок содержит VH, который включает SEQ ID NO:53, 54, 55 или 56, и VL, который включает SEQ ID NO:57, 58, 59 или 60.

25. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, содержащий VH, который включает SEQ ID NO:53, 54, 55 или 56.

26. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с MrkA, содержащий VL, который включает SEQ ID NO:57, 58, 59 или 60.

27. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с тем же эпитопом MrkA, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из:

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:13, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:15;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:14, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:16;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:53, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:57;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:54, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:58;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:55, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:59; и

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный

участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:56, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:60.

28. Выделенный антигенсвязывающий белок, который конкурентно ингибирует связывание эталонного антитела с MrkA, где указанное эталонное антитело выбрано из группы, состоящей из:

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:13, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:15;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:14, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:16;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:53, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:57;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:54, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:58;

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:55, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:59; и

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих переменный участок тяжелой цепи (VH), который включает SEQ ID NO:56, и переменный участок легкой цепи (VL), который включает SEQ ID NO:60.

29. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-28, где антигенсвязывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент связывают олигомерный MrkA.

30. Выделенный антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с олигомерным MrkA, но не связывается с мономерным MrkA.

31. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-30, где указанный антигенсвязывающий белок представляет собой мышинный, отличный от человеческого, гуманизированный, химерный, с измененной поверхностью или человеческий белок.

32. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-31, где указанный антигенсвязывающий белок представляет собой антитело.

33. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-31, где указанный антигенсвязывающий белок представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела.

34. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-33, который представляет собой моноклональное антитело, рекомбинантное антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело, химерное антитело, биспецифическое антитело, мультиспецифическое антитело или их антигенсвязывающий фрагмент.

35. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-34, где указанный антигенсвязывающий белок включает Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, одноцепочечный Fv или scFv, соединенный дисульфидной связью Fv, V-NAR-домен, IgNar, интратело, IgGΔCH₂, минитело, F(ab')₃, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, DVD-Ig, Fcab, mAb₂, (scFv)₂ или scFv-Fc.

36. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-35, который связывается с MrkA с Kd, составляющей от приблизительно 1,0 до приблизительно 10 нМ.

37. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-35, который связывается с MrkA с Kd, составляющей 1,0 нМ или меньше.

38. Антигенсвязывающий белок по п. 36 или 37, где аффинность связывания измерена с помощью проточной цитометрии, Biacore, KinExa, радиоиммунологического анализа

или интерферометрии биослоя (BLI).

39. Антигенсвязывающий белок по любому из пп. 6-38, где указанный антигенсвязывающий белок а) связывается по меньшей мере с двумя серотипами *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*); б) индуцирует опсонофагоцититарный киллинг (ОРК) *K. pneumoniae* или с) связывается по меньшей мере с двумя серотипами *K. pneumoniae* и индуцирует ОРК *K. pneumoniae*.

40. Антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-5 и пп. 7-39, где антигенсвязывающий белок ингибирует или снижает формирование биопленки *Klebsiella*.

41. Антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-6 и пп. 8-40, где антигенсвязывающий белок ингибирует или снижает прикрепление *Klebsiella* к клеткам.

42. Антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-41, где антигенсвязывающий белок или антитело содержат константный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, выбранный из группы, состоящей из:

- константного домена IgA;
- константного домена IgD;
- константного домена IgE;
- константного домена IgG1;
- константного домена IgG2;
- константного домена IgG3;
- константного домена IgG4 и
- константного домена IgM.

43. Антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-41, где антигенсвязывающий белок содержит константный домен легкой цепи иммуноглобулина, выбранный из группы, состоящей из:

- константного домена каппа-цепи Ig и
- константного домена лямбда-цепи Ig.

44. Антигенсвязывающий белок или антитело по п. 42 или 43, где антигенсвязывающий белок содержит константный домен IgG1 человека и константный домен лямбда-цепи человека.

45. Антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-41, где антигенсвязывающий белок содержит константный домен IgG1.

46. Антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-41, где антигенсвязывающий белок содержит химерный константный домен IgG1/IgG3.

47. Гибридома, вырабатывающая антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-46.

48. Выделенная клетка-хозяин, вырабатывающая антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-46.

49. Способ получения антигенсвязывающего белка или антитела по любому из пп. 1-46, включающий (а) культивирование клетки-хозяина, экспрессирующей указанный антигенсвязывающий белок или антитело; и (б) выделение указанного антигенсвязывающего белка или антитела из указанной культивируемой клетки-хозяина.

50. Антигенсвязывающий белок или антитело, полученные с помощью способа по п. 49.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-46 или п. 50 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

52. Фармацевтическая композиция по п. 51, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой консервант, стабилизатор или антиоксидант.

53. Фармацевтическая композиция по п. 51 для применения в качестве лекарственного

препарата.

54. Антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-46 или п. 49 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-53, дополнительно содержащие маркирующую группу или эффекторную группу.

55. Антигенсвязывающий белок, антитело или фармацевтическая композиция по п. 54, где маркирующая группа выбрана из группы, состоящей из изотопных меток, магнитных меток, редокс-активных молекул, оптических красителей, биотинилированных групп, флуоресцентных молекул, таких как биотинилированные сигнальные пептиды, зеленые флуоресцентные белки (GFP), синие флуоресцентные белки (BFP), голубые флуоресцентные белки (CFP) и желтые флуоресцентные белки (YFP), а также полипептидных эпитопов, распознаваемых вторичным репортером, таких как гистидиновый пептид (his), гемагглютинин (HA), пептид, связывающий золото, и Flag.

56. Антигенсвязывающий белок, антитело или фармацевтическая композиция по п. 54, где эффекторная группа выбрана из группы, состоящей из радиоизотопа, радионуклида, токсина, терапевтического и химиотерапевтического средства.

57. Применение антигенсвязывающего белка, антитела или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или пп. 50-56 для лечения или предупреждения состояния, ассоциированного с инфекцией, вызываемой *Klebsiella*.

58. Способ лечения, предупреждения или облегчения состояния, ассоциированного с инфекцией, вызываемой *Klebsiella*, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антигенсвязывающего белка, антитела или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или пп. 50-56.

59. Способ ингибирования роста *Klebsiella* у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту антигенсвязывающего белка, антитела или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или пп. 50-56.

60. Способ лечения, предупреждения или облегчения состояния, ассоциированного с инфекцией, вызываемой *Klebsiella*, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела к MrkA или его антигенсвязывающего фрагмента.

61. Способ ингибирования роста *Klebsiella* у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества антитела к MrkA или его антигенсвязывающего фрагмента.

62. Способ по п. 61, где антитело к MrkA или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с MrkA *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola* и/или *K. granulomatis*.

63. Способ по п. 62, где антитело к MrkA или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с MrkA *K. pneumoniae*.

64. Применение или способ по любому из пп. 57, 58 и 60, где состояние выбрано из группы, включающей пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, сепсис, неонатальный сепсис, диарею, инфекцию мягких тканей, инфекцию после трансплантации органа, инфекцию при хирургическом вмешательстве, раневую инфекцию, легочную инфекцию, разновидности пиогенного абсцесса печени (PLA), эндофтальмит, менингит, некротический менингит, анкилозирующий спондилит и разновидности спондилоартропатии.

65. Применение или способ по любому из пп. 57, 58, 60 и 64, где состояние представляет собой внутрибольничную инфекцию.

66. Применение или способ по любому из пп. 57-65, где *Klebsiella* представляет собой *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola* и/или *K. granulomatis*.

67. Применение или способ по любому из пп. 57-66, где *Klebsiella* является устойчивой

к цефалоспорины, аминогликозиду, хинолону и/или карбапенему.

68. Способ по любому из пп. 58-67, дополнительно включающий введение антибиотика.

69. Способ по п. 68, где антибиотик представляет собой карбапенем или колистин.

70. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антигенсвязывающий белок или антитело по любому из пп. 1-46 или 50.

71. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность переменного участка тяжелой цепи (VH), выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:13, 14, 53, 54, 55 и 56.

72. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая последовательность переменного участка легкой цепи (VL), выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:15, 16, 57, 58, 59 и 60.

73. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 70-72, где молекула нуклеиновой кислоты функционально связана с регуляторной последовательностью.

74. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 70-73.

75. Клетка-хозяин, трансформированная молекулой нуклеиновой кислоты по любому из пп. 70-73 или вектором по п. 74.

76. Клетка-хозяин, трансформированная нуклеиновой кислотой по п. 71 и молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей последовательность VL, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:15, 16, 57, 58, 59 и 60.

77. Клетка-хозяин по п. 75 или 76, где клетка-хозяин представляет собой клетку-хозяина, являющуюся клеткой млекопитающего.

78. Клетка-хозяин, являющаяся клеткой млекопитающего, по п. 77, где клетка-хозяин представляет собой клетку миеломы мыши NS0, клетку человека PER.C6[®] или клетки яичника китайского хомячка (CHO).

79. Фармацевтическая композиция, содержащая MrkA, его иммуногенный фрагмент или полинуклеотид, кодирующий MrkA или его иммуногенный фрагмент.

80. Вакцина, содержащая MrkA, его иммуногенный фрагмент или полинуклеотид, кодирующий MrkA или его иммуногенный фрагмент.

81. Фармацевтическая композиция или вакцина по п. 79 или 80, где фармацевтическая композиция или вакцина содержат иммунологически эффективное количество MrkA, его иммуногенного фрагмента или полинуклеотида, кодирующего MrkA или его иммуногенный фрагмент.

82. Фармацевтическая композиция или вакцина по любому из пп. 79-81, где фармацевтическая композиция или вакцина содержат адъювант.

83. Фармацевтическая композиция или вакцина по любому из пп. 79-82, где MrkA или его иммуногенный фрагмент являются мономерными.

84. Фармацевтическая композиция или вакцина по любому из пп. 79-82, где MrkA или его иммуногенный фрагмент являются олигомерными.

85. Фармацевтическая композиция или вакцина по любому из пп. 79-84, где MrkA представляет собой MrkA *K. pneumoniae*.

86. Фармацевтическая композиция или вакцина по любому из пп. 79-84, где MrkA или его иммуногенный фрагмент содержат последовательность, которая по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, изложенной под SEQ ID NO:17, или где полинуклеотид, кодирующий MrkA или его иммуногенный фрагмент, кодирует последовательность, которая по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере

мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, изложенной под SEQ ID NO:17.

87. Фармацевтическая композиция или вакцина по любому из пп. 79-84, где MrkA или его иммуногенный фрагмент содержат последовательность, изложенную под SEQ ID NO:17, или где полинуклеотид, кодирующий MrkA или его иммуногенный фрагмент, кодирует последовательность, изложенную под SEQ ID NO:17.

88. Способ индуцирования иммунного ответа против *Klebsiella* у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции или вакцины по любому из пп. 79-87.

89. Способ по п. 88, где указанный иммунный ответ включает гуморальный ответ.

90. Способ по п. 88, где указанный иммунный ответ включает клеточно-опосредованный иммунный ответ.

91. Способ по п. 88, где указанный иммунный ответ включает клеточно-опосредованный иммунный ответ и гуморальный ответ.

92. Способ по любому из пп. 88-91, где указанный иммунный ответ представляет собой иммунный ответ слизистых оболочек.

93. Способ по п. 88, где иммунный ответ представляет собой защитный иммунный ответ.

94. Способ вакцинации субъекта против *Klebsiella*, включающий введение субъекту фармацевтической композиции или вакцины по любому из пп. 79-87.

95. Способ лечения, предупреждения или снижения частоты возникновения состояния, ассоциированного с инфекцией, вызываемой *Klebsiella*, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту MrkA, его иммуногенного фрагмента или полинуклеотида, кодирующего MrkA или его иммуногенный фрагмент.

96. Способ ингибирования роста *Klebsiella* у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту MrkA, его иммуногенного фрагмента или полинуклеотида, кодирующего MrkA или его иммуногенный фрагмент.

97. Способ по любому из пп. 88-96, где *Klebsiella* представляет собой *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola* и/или *K. granulomatis*.

98. Способ по п. 97, где *Klebsiella* представляет собой *K. pneumoniae*.

99. Способ по любому из пп. 95-98, где MrkA или его иммуногенный фрагмент являются мономерными.

100. Способ по любому из пп. 95-98, где MrkA или его иммуногенный фрагмент являются олигомерными.

101. Способ по любому из пп. 95-100, где MrkA представляет собой MrkA *K. pneumoniae*.

RU 2018107056 A

RU 2018107056 A