



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104011544 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 27

(21) 申请号 201280059901. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 09. 28

G01N 33/53(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/568, 210 2011. 12. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 06. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/057749 2012. 09. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/085604 EN 2013. 06. 13

(71) 申请人 艾萨克·伊莱亚兹

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 艾萨克·伊莱亚兹

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

通过血浆去除术降低半乳凝素-3的水平

(57) 摘要

本发明涉及使用在固定床中或为易去除形式(诸如通过与磁性粒子络合)的 gal-3 结合剂通过血浆去除术从循环中去除血清 gal-3。该方法就其本身而言带来了能对循环 gal-3 诱导的炎症和纤维化的急剧减轻和缓解。所述方法可与 gal-3 结合剂(例如柑桔果胶)的施用相结合以将未结合 gal-3 的水平进一步降低到组织中的 gal-3 可得到解决的点。该方法还可与 TNF 受体的去除相结合以提供对癌症的有效治疗。

1. 一种在哺乳动物中治疗至少部分由血液中的活性半乳凝素-3介导的状况的方法,包括:选择需要降低半乳凝素-3循环水平的哺乳动物;和对所述哺乳动物的血液进行血浆去除术以降低活性 gal-3 循环水平,以使该个体血清中的至少 10% 的循环 gal-3 通过所述血浆去除术去除。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述方法还包括定期监控所述哺乳动物中的循环 gal-3 水平,并在所述 gal-3 水平超出为所述个体预设的与该个体的 gal-3 介导的疾病状态相一致的 gal-3 水平时,对所述哺乳动物重复所述血浆去除术。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述哺乳动物中的半乳凝素-3 的循环水平降低了至少百分之二十五(25%)。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中 gal-3 的循环水平通过所述血浆去除术降低了所述血浆去除术前的 gal-3 水平的约百分之五十(50%)。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述个体的循环 gal-3 水平通过所述方法降低了至少百分之七十五(75%)。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述进行血浆去除术的步骤包括:从所述哺乳动物的身体中移走一部分所述哺乳动物的血液以提供一定体积的分离血液,从所述分离血液中去掉红细胞以提供分离血浆并将所述红细胞返回所述哺乳动物的循环中,将所述分离血浆与结合 gal-3 的部分相接触,从所述分离血浆的剩余部分中分离出任何此类部分及其所结合的 gal-3 以提供具有降低水平的半乳凝素-3 的血浆,并将所述具有降低水平的半乳凝素-3 的分离血浆返回所述哺乳动物的循环中。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述部分包含结合 gal-3 的抗体、结合 gal-3 的糖及其组合。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述部分与如下元件结合:该元件使所述部分和其所结合的 gal-3 与所述分离血浆的分离更容易。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述元件是所述部分附于其上的柱、一批所述部分附于其上的支架、有磁性吸引力的粒子及其混合物。

10. 如权利要求 3 所述的方法,其中当将所述分离血浆返回所述哺乳动物时,所述哺乳动物中的循环 gal-3 水平低于 15ng/ml。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中选择所述哺乳动物是因为其需要抑制至少部分由 gal-3 介导的癌症的生长或扩散。

12. 如权利要求 11 所述的方法,其中所述癌症是肝癌、肾癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、甲状腺癌、胆囊癌、鼻咽癌、淋巴细胞性白血病、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、多形性成胶质细胞瘤、子宫癌、卵巢癌、宫颈癌或脑癌。

13. 如权利要求 11 所述的方法,其中所述哺乳动物正在接受对癌症的抗肿瘤化疗,该治疗受 gal-3 抑制。

14. 如权利要求 1 所述的方法,其中选择所述哺乳动物是因为其需要抑制由 gal-3 介导的纤维化的发展或延伸。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述纤维化与心血管疾病、胃肠道疾病、心血管创伤、脑创伤、肺创伤、肾组织创伤、肝组织创伤、起因于放疗的组织损伤和起因于化疗的组织损伤相关。

16. 如权利要求 1 所述的方法,其中选择所述患者是因为其需要抑制由 gal-3 介导的炎症。

17. 如权利要求 11 所述的方法,其中所述炎症与以下各项相关:不可降解的病原体、自体免疫反应、过敏、电离辐射、核辐射、糖尿病、心脏疾病和功能不全、动脉粥样硬化、支气管炎、肠溃疡、肠中的肠炎、肝炎、与硬化相关的肝炎、与寄生虫感染相关的炎症、与病毒感染相关的炎症、与真菌感染相关的炎症、与细菌感染相关的炎症、与关节炎相关的炎症、与器官精神病性病症或脑部病症相关的炎症、多发性硬化和银屑病。

18. 如权利要求 16 所述的方法,其中所述炎症起因于药物治疗。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其中所述药物包括博莱霉素、胺碘酮、阿霉素、多柔比星、环磷酰胺和环孢素。

20. 如权利要求 1 所述的方法,其中选择所述哺乳动物是因为需要降低 gal-3 水平以改善要被施用给所述个体的药物的效力。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其中所述药物是他汀、抗肿瘤化学剂、抗炎剂、TNF 阻断剂或 TNF α 活性促进剂。

22. 如权利要求 1 所述的方法,其中在所述血清返回所述患者前,将其与如下药剂混合:该药剂的活性在半乳凝素 -3 水平降低时得到改善。

23. 如权利要求 22 所述的方法,其中所述药剂是抗肿瘤剂或抗炎剂。

通过血浆去除术降低半乳凝素 -3 的水平

[0001] 优先权数据和通过引用的并入

[0002] 本申请要求于 2011 年 12 月 8 日提交的美国临时专利申请号 61/568, 210 的优先权, 该专利申请通过引用以其整体并入。

背景技术

发明领域

[0003] 本发明涉及至少部分由一种或多种半乳凝素 (galectins) 介导的疾病和生理状况的治疗。半乳凝素是特征在于带有至少一个具有 β -半乳糖苷亲和力的糖识别域 (CRD) 的凝素 (糖结合蛋白) 家族。这些蛋白仅在近年来才被识别为一个家族, 但发现其遍及整个动物界, 并且在哺乳动物、鸟类、两栖动物、鱼类、海绵、线虫甚至真菌中都有发现。本申请集中在哺乳动物 (特别是人类) 中的半乳凝素。尽管本文的发明可应用于伴侣动物 (例如, 宠物, 诸如狗和猫) 和商业动物 (诸如奶牛、猪和绵羊), 但本文所提出的方法和主题特别集中于人类的治疗。

[0004] 半乳凝素介导并调节很多种的胞内和胞外功能, 因此其既在细胞内表达并经常靶向特定胞质位点, 也由细胞分泌用于作为人血浆成分之一的胞外分布。在由胞外半乳凝素介导的多种功能中, 有炎症、纤维化形成、细胞粘附、细胞增殖和转移形成 (癌) 以及免疫抑制。

[0005] 半乳凝素是十五 (15) 种糖结合蛋白 (凝素) 的家族, 其在所有动物种类中高度保守。大部分半乳凝素分布广泛, 尽管半乳凝素 -5、-10 和 -12 显示组织特异性分布。虽然半乳凝素由所有免疫细胞可变表达, 其在活化的 B 和 T 细胞、炎性巨噬细胞、自然杀伤 (NK) 细胞和 FoxP3 调节性 T 细胞中上调。半乳凝素包含多种结构排列, 但糖结合域 (CRD) 相对保守。大部分半乳凝素展示单一 CRD, 而且作为单体有生物活性 (半乳凝素 -5、-7 和 -10), 或者需要同源二聚才有功能活性 (半乳凝素 -1、-2、-11、-13、-14 和 -15)。或者可选地, 串联重复型半乳凝素 (半乳凝素 -4、-8、-9 和 -12) 包含由短连接肽隔开的两个 CRD, 而半乳凝素 -3 (嵌合型) 具有与非凝素域融合的单 CRD, 其可与其它半乳凝素 -3 单体复合形成寡聚的五聚体。值得注意的是, 一些半乳凝素, 例如半乳凝素 -10, 与含甘露糖的聚糖结合。在半乳凝素家族中, -1、-3 和 -9 作为潜在的治疗靶点尤为重要, 而 -2、-4、-5、-6、-7、-8、-10、-11、-12、-13、-14 和 -15 也显示参与多种与发病率和死亡率相关的生物途径。

[0006] 因此, 半乳凝素 -7 已参与某些形式癌症的发展中 (St. Pierre 等, *Front. Biosci.*, 1:17, 438 - 50 (2012)) 和多种特异性癌中, 后者包括 gal-2、-4 和 -8 在结肠癌和乳腺癌的情况中 (Barrow 等, *Clin. Cancer Res.*, 15;17 (22) 7035-46 (2011))。舌鳞状细胞癌 (Alves 等, *Pathol. Res. Pract.* 15;207 (4) 236-40 (2011)) 已显示与 gal-1、-3 和 -7 的较高水平相关, 而宫颈鳞癌已显示与 gal-7 水平有关 (Zhu 等, *Int. J. Cancer*, (2012 年 8 月))。一些半乳凝素, 包括 gal-15、gal-13 和 gal-10, 已被证实与移植和怀孕相关事宜有关。参见, 例如, Than 等, *Eur. J. Biochem.* 271 (6) 1065-78 (2004), Lewis 等, *Biol. Reprod.* 77 (6);

1027-36(2007)。多种半乳凝素,包括 gal-2、3、8 等,已被鉴定为与多种自体免疫疾病关联,诸如,狼疮 (Salwati 等, *J. Infect. Dis.* 1 ;202(1)117 - 24(2010) ;Pal 等, *Biochim. Biophys. Acta.* , 1820(10)1512 - 18(2012) ;和 Janko 等, *Lupus*21(7) :781-3(2012))。多种半乳凝素 (包括 gal-3) 的较高水平与在伤口愈合等中遇到的炎症和纤维化相关 (Gal 等, *Acta. Histochem. Cytochem.* 26:44(5) ;191 - 9(2011))。

[0007] 相当明显地,炎性和纤维变性途径的介导使半乳凝素成为多种疾病、损伤和创伤相关现象的关键元素。在许多情况中,存在不需要浓度的半乳凝素可加重疾病状况或创伤状况,或者干扰治疗疾病诸如癌症或充血性心力衰竭的尝试。在被识别为在人类中具有胞内活性的半乳凝素家族中,特别受关注的是半乳凝素 -1、半乳凝素 -3 和半乳凝素 -9。如上面所指出的,这些蛋白一般被称为且在本文中被称为 gal-1、gal-3 和 gal-9。人类的多种状况 (其范围从怀孕中的问题到哮喘到慢性心力衰竭到癌症到病毒感染到中风以及更多) 被高于正常浓度的半乳凝素所介导或因其加重。因此,在其它半乳凝素中,gal-3 在纤维化、炎症和细胞增殖方面特别突出,而 gal-1 在成功怀孕所需的免疫抑制中也起了作用。还认为 Gal-1 参与神经细胞的分化。Gal-9 已显示参与由免疫炎性疾病引起的损伤控制,而且通常参与炎症中——gal-9 显然在炎性位点中的嗜酸性粒细胞募集中起作用。其还似乎在某些活化的细胞中介导凋亡。

[0008] 尽管本文的讨论适用于循环的活性 gal-1、gal-3 和 gal-9,且通常其中较高的循环半乳凝素水平与疾病或损伤状况相关的半乳凝素与任何其它半乳凝素相比更多地阐述了 gal-3 在疾病和创伤进展中的作用,所以其在本文中被示例说明。更具体而言,本发明集中于从哺乳动物特别是人类的血浆中去除 gal-3。Gal-3 已显示参与大量生物过程,其中的许多与多种疾病状态相关。因此在循环中结合并阻断 gal-3 的活性或从循环中去除大量 gal-3 可改进现有的医学治疗,抑制和 / 或减轻由其它原因导致的炎症和纤维化,并使得可以干预在其它方面不容易治疗的多种疾病状态。本发明同样适用于降低其它半乳凝素循环水平以解决由那些半乳凝素介导的状况。

[0009] 本发明使用血浆去除术 (有时称为治疗性血浆交换) 控制循环中的 gal-3,更具体而言,控制循环中生物活性半乳凝素的水平。血浆被引入流体通路并且与可从血浆分离的 gal-3 结合剂混合或与被阻断的失活 gal-3 一起返回身体,或者被引导经过结合 gal-3 的固体载体,所述血浆随后以较低的 gal-3 水平被返回到身体。

[0010] 相关领域

[0011] 本申请与 2011 年 6 月 6 日提交的美国专利申请序列号 13/153,648 有关联。该申请又要求了于 2006 年 7 月 6 日提交的美国专利申请序列号 11/485,955 的优先权。这两份专利申请的内容通过引用特别并入本文。在美国专利申请序列号 13/153,648 (美国专利公开 US-2011-0294755A1) 中,公开了一种治疗细胞增殖状况、炎症和严重纤维化的方法,其涉及施用可结合循环 gal-3 的试剂,例如修饰柑桔果胶或 MCP,具有两万 (20,000) 道尔顿或更低、优选一万 (10,000) 道尔顿左右的较低分子量的柑桔果胶。MCP 可商购自加州 Santa Rosa 的 EcoNugenics,并且在美国专利号 6,274,566 和 6,462,029 中讨论。

[0012] 技术背景

[0013] Gal-3 约为 30kDa,并且与所有半乳凝素一样,包含能特异性结合 β -半乳糖苷的约一百三十 (130) 个氨基酸的糖 - 识别 - 结合域 (CRD)。Gal-3 由单一基因 LGALS3 编码,

其位于染色体 14 基因座 q21-q22。该蛋白已显示参与大量生物过程。本文中所述的列表仅是示例性的,因为 gal-3 的新的情况和作用不断被披露。在已显示至少部分由 gal-3 介导的细胞水平下的生物过程中,有细胞粘附、细胞迁移、细胞侵袭、细胞活化和化学趋化、细胞生长和分化、细胞周期以及凋亡。

[0014] 考虑到 gal-3 的广泛生物功能,其已被证实参与大量疾病状态或医学适应症。研究还显示 gal-3 的表达参与多种与心力衰竭相关的过程,包括肌成纤维细胞增殖、纤维发生、组织修复、炎症以及心室和组织重建。已发现血液中较高水平的 gal-3 与增加的发病率和死亡率显著相关。还已发现其与在急性失代偿性心力衰竭和慢性心力衰竭人群中的较高死亡风险显著相关。

[0015] 多种调查显示,较高的 gal-3 水平加重了多种与细胞增殖相关的疾病状况。高 gal-3 水平在足以使人震惊的多种癌症中与癌症生长和癌症进展到转移性阶段相关。多种癌症已特别地与较高的 gal-3 水平相关或关联,这些癌症包括肝癌、肾癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、甲状腺癌、胆囊癌、鼻咽癌、淋巴细胞性白血病、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、多形性成胶质细胞瘤、子宫癌、卵巢癌、宫颈癌、脑癌等。较高的 gal-3 水平也已显示干扰或抑制常规抗肿瘤治疗方案,诸如化疗治疗,如顺铂、多柔比星及相关化疗剂。

[0016] 炎症是经常遇到的身体状况——身体对多种疾病和创伤的一种自然反应。如上面指出的其它状况一样,超出正常水平的 gal-3 水平参与多种遇到有害炎症的状况。同时,状况和疾病状态的列表太过广泛,以至于无法彻底探讨每一个可能性,但与较高的 gal-3 水平相关的炎症状况包括加重的炎症,其与以下各项相关:不可降解的病原体,自体免疫反应,过敏,暴露于电离辐射,糖尿病,心脏病和功能不全,动脉粥样硬化,支气管炎,肠溃疡,肠的肠炎,与硬化相关的肝炎,与寄生虫感染相关的炎症,与病毒感染相关的炎症,与真菌感染相关的炎症,与关节炎、多发性硬化和银屑病相关的炎症。同时,虽然炎症是身体经常应用的对许多挑战回应的途径,但已发现较高的 gal-3 水平会加重炎症,从而在多种以其它方式可控的情况中引起导致发病率或死亡率的损害和损伤,这些情况包括起因于重金属中毒和类似毒素的炎症、中风及相关的缺血性损伤、起因于对乙酰氨基酚的肝炎、多种通常参与自体免疫疾病中的 T 细胞介导的反应等。Gal-3 还参与肾损伤和肾病、肝炎、肺动脉高压和纤维化、糖尿病以及胃肠道炎症状况诸如溃疡性结肠炎、Chrone's、乳糜泻等。

[0017] 如所指出的,较高的循环活性 gal-3 水平与多种炎症状况相关并明显使其家中,包括导致心脏、肾、肺和肝疾病的那些炎症状况。Gal-3 还与纤维变性的形成相关,特别是在对器官损伤的反应中。发现较高水平的循环 gal-3 在心血管疾病、胃肠道疾病、心血管创伤、肾组织创伤、脑创伤、肺创伤、肝组织创伤、起因于放疗的组织损伤以及结缔组织和皮肤的疾病和状况诸如系统性硬化病中诱导病原性纤维化。

[0018] 因此,本领域充满着以下观察结果:较高的 gal-3 以及 gal-1 和 gal-9 水平能使多种疾病和损伤状况复杂化或加剧。找到控制炎症和纤维化形成的途径将是有价值的,所述炎症和纤维化是有害的,特别是在上面描述的环境中,尤其在心脏护理和其它器官组织疾病和创伤中。出于同样的原因,控制受 gal-3 介导的细胞反应将是有价值的,所述细胞反应促进细胞增殖和转化,包括肿瘤的形成和生长、癌细胞的转化和癌的转移性扩散。本领域的另一个目标是避免在癌症治疗中常规药剂如博来霉素、阿霉素、多柔比星、环磷酰胺和环孢素带来的干扰所造成的问题。由这些药剂引起的一些副作用是 gal-3 介导的,而且可以通

过本发明处理和改善。较高的 gal-3 水平还似乎干扰到用于其它应用的药物,例如抗心律失常药物胺碘酮和他汀类药物。

[0019] 血浆去除术是一种血液分离技术,其中血液从身体经针或导管转移到分离器中,该分离器移走血细胞并将其返回身体,留下血浆。这一类型的技术在历史上用于自体免疫疾病的治疗,其中有问题的抗体通过将血浆和与其相结合的配体接触来去除。血浆然后根据需要添加抗凝血剂、治疗剂及相关元素并返回身体。

[0020] 用于血浆去除术的装置的早期形式在美国专利号 3,625,212 中阐述,其描述了确保将经处理的血浆以及分离的血细胞返回正确供体的措施。美国专利号 4,531,932 提及了通过离心的血浆去除术,该方法用于在快速和近乎连续的基础上分离出红细胞。美国专利号 6,245,038 和 6,627,151 各自描述了多种方法,这些方法分离出血浆内容物并在先去除红细胞后将处理过的血浆返回患者,一般而言,目的是通过去除高分子量蛋白来降低血粘度。虽然作为本申请的主题,本发明集中在半乳凝素循环水平例如 gal-3 水平的降低,而不是高分子量蛋白或直接针对粘度,但仍将这四(4)个专利的公开内容并入本文作为对其关于可利用的血浆去除术技术和装置的公开内容的参考,这些一般可在本发明中使用。

[0021] 在本发明的开发之前,本领域技术人员已在多方面实验了 gal-3 水平的降低。因此,gal-3 在加重或促进癌症以及癌症转移能力中的活性从 2006 年开始在文献中被广泛评论。这些文献发现反复强调了结合 gal-3 或降低 gal-3 的循环浓度或滴度和 / 或通过 gal-3 结合剂(例如 PectaSol-C MCP)使 gal-3 失活的重要性。参见,例如, Wang 等, *Cell Death and Disease*, 1-10(2010) (gal-3 的抑制促进了治疗) 和 Yu 等, *J. Biol. Chemistry*, Vol. 282, 1, 773-781 页(2007), 其确认了 gal-3 相互作用可增强癌的形成或转移癌的转变。

[0022] 如在美国专利号 6,274,566 中公开和声明的, Gal-3 结合剂例如修饰柑桔果胶 (Modified Citrus Pectin) 和其它化合物可与循环肿瘤细胞 (CTC's) 结合并阻止其创造新的转移。这些 CTC's 经常参与突变和侵袭性更高的疾病。癌干细胞也可循环并在应激和炎症条件下受到刺激,这为 gal-3 提供了另一种加重癌症的机制。这些先前情况的方法可与本申请的发明协同使用。特别地,当存在很高量的 gal-3 分子在血流中循环时,这使得更难以将 gal-3 结合剂靶向这些 CTCs。在这一方面,gal-3 分子充当了诱饵分子。该诱饵在本发明的这一特殊应用中阻止了癌细胞在循环或淋巴系统中的结合,与组织水平 gal-3 相反。

[0023] 因此,报告将癌症形成和转化的加速与循环 gal-3 浓度联系起来,并提出降低 gal-3 循环浓度、降低其自由表达或者降低可利用 gal-3 或 gal-3 相互作用会改善癌症的预后。Zhao 等, *Cancer Res*, 69, 6799-6806(2009), Zhao 等, *Molecular Cancer* 9, 154, 1-12(2010) 和 Wang 等, *Am. J. of Pathology*, 174, 4, 1515-1523(2009), 其中 siRNA 诱导的 gal-3 降低显示减缓了前列腺癌的进程。类似地,高风险的膀胱癌复发和预后与 gal-3 水平间接相关。Rodriguez 等, *J. Curr. Opin. Urol.* 22(5):415-20(2012) 和 Raspollini 等, *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* (2012 年 7 月)。清楚地,有大量文献支持该结论:在组织中和在循环中降低循环 gal-3,不管是通过阻碍其表达还是通过与其结合,在控制癌症中是重要的。

[0024] 然而,循环 gal-3 经验性地参与多种生物状况。心肌纤维化在心脏疾病特别是慢性心力衰竭 (CHF) 中作为一个复杂化风险因素得到了显著关注。Lok 等, *Clin. Res.*

Cardiol, 99, 323 - 328 (2010)。DeFillipi 等, U. S. Cardiology, 7, 1, 3 - 6 (2010) 明确指出循环 gal-3 在许多器官和器官系统的纤维化中是一个重要因素, 而且降低循环 gal-3 可在治疗心脏损伤和朝向心力衰竭 (HF) 的进展中起重要作用。类似地, Psarras 等, Eur. Heart J., 2011 年 4 月 26 日证明了在心肌中 gal-3 水平的降低可减轻心脏中的纤维化并改善前景。De Boer 等, Ann. Med., 43, 1, 60 - 68 (2011) 将 gal-3 识别为心脏健康中的关键指标。Shash 等, Eur. J. Heart Fail., 12, 8, 826 - 32 (2011) 将 gal-3 水平识别为经由纤维化的心力衰竭中的关键剂。De Boer 等, Eur. J. Heart Fail., 11, 9, 811-817 (2009) 将 gal-3 表达和存在中的增长与纤维化提高和心力衰竭相关联。同一篇文章将 gal-3 与炎症关联。炎症是动脉硬化的标志, 因此 gal-3 水平也导致冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风和血管性痴呆。

[0025] 纤维化和炎症都在某种程度上由 gal-3 (细胞或循环) 介导, 它们参与哺乳动物身体的多种状况, 不仅仅是心脏损伤和心力衰竭。通过施用低分子量果胶 (至少如在美国专利申请序列号 11/485, 955 中反映的 10,000 ~ 20,000 道尔顿分子量, 例如 PectaSol-C MCP) 而达到的 gal-3 结合, 在减轻起因于肾损伤的创伤中是有效的。Kolatsi-Jannou 等, PlusOne, 6, 4, e18683 (2011)。降低循环 gal-3 水平在减轻肺中的纤维化和相关的哮喘中可能是有效的。Cederfur 等, Biochim. Biophys. Acta. 1820 (9):1429 - 36 (2012)。还指出, 循环 gal-3 水平的降低减轻了与 2 型糖尿病和类似代谢疾病以及肥胖相关的炎症。Weigert 等, J. Endocrinol. Metab. 95, 3, 1404 - 1411 (2010)。因此, 高水平的 gal-3 已与甲状腺癌关联, Sethi 等, J. Exp. Ther. Oncol., 8, 4, 341 - 52 (2010), 而且 gal-3 表达和循环的降低可延迟或降低肿瘤细胞转化。Chiu 等, Am J. Pathol. 176, 5, 2067-81 (2010)。

[0026] 如所指出的, gal-3 参与多种生物状况, 而且 gal-3 活性的降低, 例如通过 gal-3 与 PectaSol-C MCP 及类似的低分子量果胶的结合所可以达到的, 在治疗胃的溃疡性状况中可能具有价值。Srikanta, Biochimie, 92, 2, 194 - 203 (2010)。Kim 等, Gastroenterology, 138, 1035 - 45 (2010) 指出降低 gal-3 水平可能在减轻胃癌进展中具有治疗价值。通过同一方法, 降低 gal-3 水平将胃癌细胞对常规化疗剂敏感。Cheong 等, Cancer Sci., 101, 1, 94-102 (2010)。Gal-3 参与多种胃肠道状况中。降低 gal-3, 例如通过结合, 可减轻肠粘膜中的炎症, 将 MCP 成为治疗溃疡性结肠炎、非特异性结肠炎和回肠炎、克罗恩病、乳糜泻和麸质敏感症的重要药剂。Fowler 等, Cell Microbiol., 81, 1, 44 - 54 (2006)。

[0027] 胆道闭锁是一种肝脏疾病, 其与和较高的 gal-3 水平有关的肝脏广泛纤维化有关联。Honsawek 等, Eur. J. Pediatr. Surg., 2011 年 4 月。gal-3 水平的降低引起了肝健康的总体改善, 包括减少了炎症、肝细胞损伤和纤维化。Federici 等, J. Hepatol., 54, 5, 975 - 83 (2011)。也参见 Liu 等, World J. Gastroenterol. 14, 48, 7386 - 91 (2008), 其报告了遵循申请人在 2005 和 2006 年的教导施用低分子量 MCP, 该 MCP 抑制结肠癌的肝转移并降低了 gal-3 的浓度。MCP 或其它 gal-3 结合剂可用于预防肝的炎症、肝纤维化和肝硬化以及疾病后的肝损伤, 包括多种病毒性肝炎疾病 (甲肝、乙肝、丙肝等), 而且在寄生性和化学性肝炎、化学性肝损伤及其它的治疗中也可使用。Gal-3 水平参与多种肝相关疾病中。因此, gal-3 在 C 型尼曼匹克病的控制中可能是重要的, 该疾病是表征为肝疾病和进行性神经退化的溶酶体病症。Cluzeau 等, Hum. Mol. Geent. 14 ;21 (16) 3632 - 46 (2012)。有越来越多的证据指出较高的 gal-3 水平与对乙酰氨基酚诱导的肝毒性和炎症相关联。Radosavljević 等, Toxicol. Sci., 127:609 - 19 (2012)。gal-3 水平的降低可以改善治疗。

Dragomir 等, *Toxicol. Sci.* 127(2):609-19(2012)。

[0028] 虽然修饰柑桔果胶或类似结合剂的施用仍然是 gal-3 诱导的损伤抑制和损伤修复的有希望的治疗,但发明人仍继续工作以寻找其它提供更快或更深缓解的方法。现在已发现,通过选择性使用某些 gal-3 结合分子,gal-3,特别是生物活性 gal-3 可以特别地从血浆中以显著量去除。将具有较低滴度的活性 gal-3 返回到血浆中提供了治疗和干预的即时时机,这可能与通过向有相同需要的哺乳动物施用结合分子所达到的降低不同或比其更深。通过去除循环 gal-3 分子,本发明从循环中去除了那些保护性的但潜在有害的分子。另外,其允许开发定向 gal-3 阻断剂(例如 MCP)以及可能的其它寡糖和多种药剂以更好地在细胞表面和组织水平附着于 gal-3。因为 gal-3 的表达在受伤和发炎的组织例如重构的心肌或癌组织中增加,通过去除循环 gal-3,gal-3 结合剂可更有效地与靶组织中的 Gal-3 结合。

发明内容

[0029] 本发明涉及通过血浆去除术从哺乳动物的循环中去掉生物活性 gal-3。该哺乳动物可以是人类、灵长类、模型例如大鼠或小鼠、商业动物例如奶牛或猪或山羊或者伴侣动物例如狗或猫。用于治疗的非人哺乳动物包括灵长类,作为可受益于从循环中去掉 gal-3 的治疗和干预的模型和测试平台。去掉通过血浆去除术实现,所述血浆去除术是一种传统开发并用于从患有自体免疫疾病等的那些对象的循环中去掉抗体的方法。

[0030] 在血浆去除术中,从患者处移走血液,并从血浆中分离出血细胞。血细胞被返回到体循环,用新鲜血浆或替代品稀释。使用常规血浆去除术方法及药物,所述药物可包括血液稀释剂。虽然在典型的血浆去除术中,血浆流过结合靶抗体的蛋白,在这一特殊情况下,通过与 gal-3 结合分子接触而选择性去掉或失活 gal-3 后,血浆与抗体、细胞因子、淋巴细胞及其它血液成分一起返回血液。在自体免疫疾病的情况下,从血浆去掉半乳凝素-3 可成为在对此类患者进行的传统血浆去除术之外的辅助治疗。

[0031] 这一治疗可用于所有 gal-3 水平在血液或血清中升高或者 gal-3 在组织中的表达过高的状况。组织将过量 gal-3 散发到血流中,在这里其可通过本发明被去掉。取决于患者、状况严重程度和哺乳类患者的 gal-3 表达率,治疗可变。通常预期每两到四星期治疗一次,直到状况得到解决,但在需要时治疗可每天进行,或者以其间的任何频率进行。每日治疗包括在指定天内的一个或多个血浆交换过程,或在急性状况中数小时时期内的连续血浆去除术。治疗可在急性或慢性基础上施用。有利地,这一治疗与 gal-3 阻断剂和抑制剂的施用组合,例如在美国专利申请序列号 13/153,618 中公开的。虽然修饰柑桔果胶是靶标抑制剂,但可使用其它 gal-3 抑制剂例如其它修饰糖包括乳果糖-1-亮氨酸, Dermotte 等, *Can. Res.*, 70(19):476-88(2010年10月),以及对 gal-3 特异性的抗体和其它拮抗剂如分子量非常低的果胶,分子量低达 1KD, GCS-100, Streetly 等, *Blood*, 115(19):3939-48(2010年2月26日作为摘要出版)。GCS 是源自 MCP 的多糖,与降低的 MCP 相反。种类庞大的 gal-3 结合抗体可商购自包括 abcam(ab2473)、Novus Biologics(NB100-91778)和 Abgent(AJ13129)的供应商。可使用其它半乳凝素-3 特异性抗体。通过从血液中去掉大量血浆活性 gal-3,可减轻起因于炎症或纤维化的疾病和损伤,而且可以阻碍癌症的进展。类似地,可以使得常规的治疗处理更有效。

[0032] 在一个优选的实施方案中,在去除活性 gal-3 的同时,根据状况还通过同一过程通过将血浆流体在 TNF 受体结合剂床上运行而去除了不同比率的可溶性 TNF 受体 R-1 和 / 或 R-2。随后可将 TNF 直接靶向癌细胞或其它靶标作为有效治疗。活性 gal-3 在循环和组织水平的同时降低将允许 TNF 发挥其有益影响,伴有限制其使用的炎症和纤维化的量的减少。Wu 等, Arch. Dermatol. 20:1 - 7(2012)。血清 gal-3 的有效去除还增强了化疗,特别是但不仅限于当与 TNF 受体的去除组合时。化疗的增强将通过有效去除血清 gal-3 而发生,降低了抗药性,即使未从循环中去除 TNF 受体。Yamamoto-Sugitani 等, PNAS, 18:108(42), 178468-73(2012)。Gal-3 干扰基于铂的化疗和其它抗癌剂,并增加细胞粘附和血管生成。Wu 等, Cell Oncol. 35(3):175 - 80(2012)。另外,仅通过血浆去除术或者与循环 gal-3 结合剂如低分子量修饰柑桔果胶的施用一起去除 gal-3 可有效地治疗上面提到的疾病和状况。另外,这可通过将其与其它治疗(一个示例是癌症中的化疗)组合而进一步地增强。

[0033] 高加索成人的典型循环 gal-3 水平的平均值范围是 7 到约 20ng/ml,每毫升血清 12 ~ 15ng gal-3 的值是代表性的报告值。有风险的患者,包括患有晚期疾病的那些,在未经治疗时展示的水平可远远高出该患者的平均或正常水平。依照本发明,面对起因于 gal-3 介导的纤维化的重大疾病或持久残疾、gal-3 介导的炎症以及与较高的 gal-3 水平相关的癌的生长、转化和转移的个体用血浆去除术治疗,以达到循环 gal-3 滴度的显著降低。

[0034] 通过显著降低循环 gal-3 水平,可控制起因于创伤或疾病状况的炎症和 / 或纤维化。gal-3 水平的类似降低可有助于控制多种癌症的生长、扩散和转化。一般而言,为达到在 gal-3 介导的纤维化中的显著进展,循环 gal-3 的至少百分之十(10%)的降低是必要的,而且在急性状况包括炎症、起因于创伤的纤维化或侵袭性癌症中,可能需要甚至更多。在功能术语中,gal-3 的降低应当足以减轻或抑制所述患者中 gal-3 水平对炎症和纤维化、或癌症生长和转化的影响。可能需要在持续基础上循环 gal-3 至少百分之二十(20%)的降低,以及在某些情况下至少百分之四十(40%)或甚至百分之五十(50%)的降低。严重的状况可能需要哺乳类患者中循环 gal-3 水平的降低超过该患者循环 gal-3 滴度的百分之五十(50%),直到百分之七十五(75%)或甚至更多。虽然体内平衡需要循环中有一定水平的 gal-3,在急性状况下,可能要求降低循环 gal-3 的至少百分之八十(80%),直到 gal-3 几乎从血清中完全去除,因为该水平由身体快速地重新补充。急性状况可以在各种类型的个体中出现,但一个典型示例是肝炎或侵袭性癌症如胰腺癌或小细胞肺癌中的转化。

[0035] gal-3 水平在高加索人以外的种族和个体中可能有变化,但目标是将 gal-3 水平降低到适当的正常值以下。目标水平可以基于状况、年龄、性别和涉及的其它治疗而变化。一般而言,依照本发明,患者的治疗可从血浆去除术开始,该血浆去除术设计为将患者的 gal-3 降低到与该个体的良好健康和体内平衡一致的预设值。在一些情况下,可能有必要重复或延长该治疗,以达到甚至更大的降低。

[0036] 本发明在其应用中是明确的。正在认识到这一技术服务于多少不同的适应症,这是复杂且惊人的。在当前的发明中,血液依照对血浆去除术一般使用的良好制定的程序从患者中移走。一般参见 Samuels 等编辑, Office Practice of Neurology, 1996。处理移走的血液,以从血浆中移走血细胞。这些血细胞与额外体积的血浆或血浆替代物一起直接返回患者。在单一过程中,可以移走两到四升血浆,过滤并放回。血液还可以回收并体外再循

环,根据需要过滤多次(连续),直到达到所需的半乳凝素-3血清水平的降低。不同的状况可以定位于不同的血清水平。然后将贫血细胞的血浆引入到室中,在这里将 gal-3 去除或通过结合拮抗剂将其失活,可能产生使 gal-3 失活的永久结合。可使用两个备选措施之一来去除 gal-3,尽管它们可以组合。在第一个备选,血浆与结合 gal-3 的颗粒混合。优选地,其是抗体或类似配体或多糖衍生物,其最优选地是修饰柑桔果胶(MCP),但任何可以结合 gal-3 的试剂都可以使用。低分子量果胶的制备方法是本领域已知的,而且在美国专利申请序列号 13/153,648 中阐述。

[0037] 对结合剂进行修饰以与易去除的试剂络合。在一个实施方案中,其是磁性颗粒。提供了充足的循环时间后,对含血浆和 MCP 络合物的流体应用磁场,可移走结合的 gal-3。在血浆去除术过程中可使用包含 gal-3 结合剂的不同过滤器。

[0038] 在某些状况例如癌症中,循环 gal-3 可被看作是癌细胞释放的一类诱饵。它具有保护品质,因为它不允许宿主也不允许 gal-3 结合剂(例如 MCP)到达半乳凝素-3 过表达的靶组织。它还诱导炎症和纤维化,而且使宿主在组织和细胞表面水平下更难以与 gal-3 结合。去除循环 gal-3 不但自身提供了治疗处理,而且允许其它试剂在靶组织水平结合并失活 gal-3。这与 TNF α 和循环 TNF α 受体类似。此类血浆去除术可与其它化合物的血浆去除术组合,而且可以增强免疫反应和抗炎反应。循环 gal-3 的降低将允许本领域技术人员,典型地,除了适当的教育经历以外具有至少五(5)年实践经验的执业医师,更容易中和并失活由组织表达的 gal-3,因此允许局部免疫反应具有更少的炎症和纤维化。像这样,其可与 TNF α 受体 R-1 和 R-2 的去除组合。其还可与 TNF α 或增强 TNF α 活性的药剂的施用组合。

[0039] 去除或降低循环半乳凝素-3 水平可以减轻全身性的和不需要的炎性过程,如在肾 MCP 研究中证明的,引起 IL-6 水平降低和因其而起的 TNF α 和 TNF Kapa β 水平降低。

[0040] 因此,本文公开的发明在两(2)个水平上起作用:

[0041] 1. 循环 gal-3 的直接降低;和

[0042] 2. 在组织水平下更好靶向 gal-3 的能力。

[0043] 依据治疗有效性,有数个效果:

[0044] A. 通过降低循环 gal-3,经由更大的梯度差异,组织 gal-3 可以更大地散发,导致减轻的炎症、纤维化和组织水平上的重建。

[0045] B. 次级促炎细胞因子例如 IL-6、TNF α 、TNF Kapa β 等降低。

[0046] C. 一般而言,可以将循环的多种 gal-3 阻断剂效力更大,特别是 MCP 和低于 40K 道尔顿的聚糖醛酸。

[0047] D. 可增加受过量循环 gal-3 抑制的其它治疗的效力。

[0048] 在一个备选实施方案中,含 gal-3 的血浆可流过固定化的 gal-3 结合剂固相。MCP 是一个示例,而与柱或管结合的 gal-3 特异性抗体是另一个。在优选的实施方案中,这两种从循环中去除 gal-3 的途径组合在一起。它们可以用任何次序组合,但优选的是将血浆流过固定相,接着再将血浆与可容易去除的结合剂组合。或者可选地,拮抗剂对 gal-3 的结合可能足以失活该分子,因此可不经将其从血浆中去除的步骤就返回身体。

[0049] gal-3 与会将其从循环中去除的血浆去除术元件结合是对多种适应症来说有助于身体状况的事件。在广义上,适应症主要与抑制肿瘤生长和转化(癌)、炎症和纤维化

相关。这些参与特定的适应症例如心脏病、肾损伤、肝损伤、肝肾疾病、膀胱疾病、甲状腺疾病、肺疾病、胃肠道疾病、免疫反应、中风、不可降解的病原体导致的持续性急性炎症、持续性异物、自体免疫反应、超敏反应和过敏、杀虫剂、环境毒素和重金属以及异源状况例如辐射（示例是医学程序例如多种放疗、暴露于电离辐射、核辐射、宇宙辐射、电磁辐射）、化疗损伤以及辐射和化疗后诱发的炎症和纤维化、手术后炎症上升、急性创伤例如事故，等等。

[0050] 较高的循环 Gal-3 可以改变局部状况，例如局部炎症或纤维化，并将其转化成更大的全身性问题。因此，当 gal-3 与血液中的成分结合时，其也结合毒剂等，或类似地，当局部的毒素与 gal-3 结合时，由那些邻近局部损伤或患病组织的介质潜在引起的损害可以变成全身性的。观察到与潜在的转移癌相关的同一现象。Gal-3 通常是粘附性分子。较高的 gal-3 水平将加速癌症从局部肿瘤到全身范围多器官问题的扩散。将较高的 gal-3 水平降低到低于 15 或 12ng/ml，降低百分之十（10%）或更多，将帮助将损伤和损害局部化，并最大化不相关的治疗剂在局部损伤或疾病位点的益处。

[0051] 如上面指出的，在多种癌症中，较高的 gal-3 水平与癌细胞的生长、转化及转移性迁移相关，包括肝癌、肾癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、甲状腺癌、胆囊癌、鼻咽癌、淋巴细胞性白血病、肺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、多形性成胶质细胞瘤、子宫癌、卵巢癌、宫颈癌和脑癌等，而且降低这些癌症对常规抗肿瘤剂的敏感性。

[0052] 较高的 gal-3 水平，在与心血管疾病和心力衰竭相关的状况中，在包括脑、肺、肾、肝、心脏和胃肠道状况的组织损伤以及起因于辐射和化疗照射的组织损伤中，还与纤维化超出正常和健康水平的发展和延伸相关。

[0053] 在与炎症的关联中也遇到了超出正常的 gal-3 水平。这可以是疾病或创伤相关的炎症以及不可降解的病原体导致的持续性急性炎症、持续性异物、或自体免疫反应、超敏反应和过敏、电离辐射、核辐射以及可能与疾病或器官衰竭模式相关的炎症，包括糖尿病（I 和 II 型）、心脏疾病和功能不全、动脉粥样硬化、哮喘（支气管炎）、胃和十二指肠溃疡、肠中的肠炎（炎症性肠病）、与酒精和非酒精相关硬化和炎症相关的肝炎、肝传染病例如病毒性肝炎，等等。与炎症相关且对通过去除血浆的处理降低 gal-3 水平的治疗敏感的其它适应症，包括多种寄生物诱导的状况，例如锥虫病、脑型疟疾以及炎症和对多种传染病的抵抗，包括巴西副球孢子菌病（*Paracoccidiosis brasiliensis*）（真菌感染）、血吸虫病、granulomatous 支气管肺炎、莱姆病、结核病等。报告较高的 gal-3 水平与感染相关，包括白色念珠菌（*Candida albicans*），Reales-Calderon 等，*J. Proteomics*, 3:75(15)4734 - 46(2012)，曼氏血吸虫（*Schistoma mansoni*）（一种寄生虫感染）Brand 等，*Histol. Histopathol.*, 27(8)1109 - 20(2012) 及许多其它感染，包括细菌感染如脑膜炎奈瑟氏菌（*Neisseriameningitides*），Quattroni 等，*Cell Microbiol.*, (2012 年 7 月)。CNS 疾病中的朊病毒感染也与 gal-3 水平提升相关。Mok 等，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 3:359:672 - 8(2007)。较高的 gal-3 水平在与以下各项相关的炎症中是一个重要影响因素：关节炎、多发性硬化、帕金森病、其它神经学疾病；以及其它骨骼肌肉和皮肤系统的疾病，包括炎症和纤维化相关状况例如银屑病和皮肤老化。参见例如 Ezzat 等，*Int. J. Rheum. Dis.*, 14(4):345-52(2011)（关节炎），Gal 等，*Acta. Histochem. Cytochem.*, 44(5):191 - 9(2011) 和 Liu 等，*Invest. Dermatol.*, 10. 1038(2012)（伤口愈合）和 Larsen 等，*Dermatol. Sci.*, 64(2):85 - 91(2011)（皮肤疾病）。如上面指出的，这些状况

可以通过从循环中去除生物活性的未结合的 gal-3 来治疗,单独地通过本发明,或从循环中的去除与施用 gal-3 结合剂例如 MCP 的组合,以进一步处理 gal-3 介导的状况。

[0054] 至少部分由循环 gal-3 水平介导的炎症也在器官精神病学和脑部病症中起作用。这一类型的炎症与多种状况相关,例如精神分裂症。Muller 等, *Adv. Protein Chem Struct. Biol.*, 88, 49 - 68 (2012) 和 Palladino 等, *J. Neuroinflammation*, 22 ;9, 206 (2012)。因此,降低较高的 gal-3 水平可能是一个帮助控制通过单独的治疗干预难以控制的该类型精神疾病的方法。类似地,一种接受越来越多关注的状况——注意力缺失过动症 (ADHD) 已显示在某种程度上由 gal-3 表达介导。Wu 等, *Brain Pathol.*, 20 (6), 1042 - 54 (2010)。较高的 gal-3 表达水平和与其相关的炎症还与器官组织损伤以及精神行为障碍相关。因此,阿尔茨海默病和增强的 A β 淀粉样沉积已显示与促炎状况例如由较高的 gal-3 水平介导的那些相关联。Reale 等, *Curr. Alzheimer Res.* 9 (4), 447 - 57 (2012)。Gal-3 还显示涉及到控制髓鞘状况的少突胶质细胞适当分化中, Pasquin 等, *Cell Death Differ.*, 18 (11), 1746 - 56 (2012) 以及创伤性脑损伤后的康复和再生中。Venkatesan 等, *J. Neuroinflammation* 27 (7) 32 (2010)。因此,除了一般在控制疾病或损伤状况中的炎症中具有重要性以外,循环 gal-3 水平通过血浆去除术的降低可能在控制与脑和中枢神经系统病症相关的物理现象中具有关键价值。

[0055] 应当指出,一般地,炎症和纤维化可以由蓄意的治疗而不仅仅是创伤或疾病状况诱发。循环的未结合的 gal-3 通过本发明的去除可以对减轻或预防化疗和其它药物诱导的器官损伤有效。一些示例包括博莱霉素,其诱导肺纤维化,以及多种心脏药物例如胺碘酮。阿霉素和多柔比星是广泛使用的处方药物,而且呈现出心脏炎症和纤维化问题。治疗膀胱癌的卡介苗洗涤诱导全身性炎症,而且环磷酸胺也诱导膀胱损伤。环孢素,一种广泛使用的免疫抑制药物, Restasis™ 中的活性剂,它诱导了肾毒性和炎症。研究指出,由处方药物引起的器官损伤的广阔排列至少部分由较高的 gal-3 水平介导,而且通过本发明的方法可以限制,如果不是消除的话。

[0056] 在一个优选的实施方案中,血清在循环 gal-3 如描述般降低或去除后,在其返回患者的血流前进一步处理。具体地,特定添加了在缺乏半乳凝素 - 3 或存在降低水平的半乳凝素 - 3 时可能更有效的药剂。这包括多种活性剂,但具体包括药剂例如化疗药物和多种状况的治疗剂。举例来说,抗炎症药将起效得更好,心脏药物、任何递送以针对 gal-3 在此是影响因素的问题或 gal-3 阻碍向靶组织的有效递送的药物,将受这一过程增强。这些药剂然后将有机会在较低水平 gal-3 的环境下起效。哪怕仅仅几小时,它们可以展示出全部的生物活性。一旦炎症 (举例来说) 减轻,自然地,靶组织将生产和表达较少的 gal-3, 导致长期基础上的较低的循环 gal-3。

[0057] 因此,虽然在一个备选方案中,本发明涉及长时间的或长期的血浆去除术以保持降低的 gal-3 水平,本发明还预期了短期基础上的干预,同时去除循环 gal-3 并提供否则受 gal-3 抑制的药剂,以迅速处理特别是炎症。Gal-3 水平可以作为瞬态事件出现尖峰,例如对创伤的反应。拥有在患者中快速降低 gal-3 水平的技术,加上通常在某种程度上受高水平 gal-3 抑制的活性剂的施用,可以提供急救技术。虽然申请人不希望局限于这几个示例,大量状况已显示由未结合的 gal-3 介导,使得其通过本文提供的发明的去除将有助于治疗。已证明了在人类中降低自由 gal-3 可以阻止肾纤维化和肾损伤后的炎症。已证明甲

状腺癌和肺癌的治疗都通过降低 gal-3 浓度而有效地改善。通过靠本发明降低活性 gal-3 的循环水平,可以得到对辐射和化疗干预的增强的敏感度。

[0058] 哮喘及相关状况,其主要标志为过度的炎症,可由通过本发明的过程去除循环 gal-3 来避免或抑制。其包括胃肠道炎症以及肝的炎症和纤维化发展、间质性膀胱炎、脑和认知功能相关的炎症等。寄生物入侵相关的炎症也可由通过本发明去除 gal-3 或降低其循环水平来控制。其它炎症相关的疾病例如糖尿病和关节炎的治疗也类似。这些状况理想上可以是本发明以及循环 gal-3 结合剂如 MCP 和不相关的治疗剂施用的目标。

[0059] 尽管本发明已一般地公开且关于特定备选方案公开,那些备选方案不打算作为限制性的,除非在下面阐述的权利要求书中有体现。本发明仅受权利要求书的条款及其等同物所限,如本申请所指向领域中技术人员将认识到的。

专利名称(译)	通过血浆去除术降低半乳凝素-3的水平		
公开(公告)号	CN104011544A	公开(公告)日	2014-08-27
申请号	CN201280059901.7	申请日	2012-09-28
[标]申请(专利权)人(译)	艾萨克.伊莱亚兹		
申请(专利权)人(译)	艾萨克.伊莱亚兹		
当前申请(专利权)人(译)	艾萨克.伊莱亚兹		
[标]发明人	艾萨克伊莱亚兹		
发明人	艾萨克.伊莱亚兹		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N2333/4724 G01N33/68 A61M1/3496 A61P1/04 A61P1/16 A61P11/00 A61P13/12 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/04 A61P25/00 A61P25/18 A61P29/00 C07K16/18		
代理人(译)	刘蕾		
优先权	61/568210 2011-12-08 US		
其他公开文献	CN104011544B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及使用在固定床中或为易去除形式(诸如通过与磁性粒子络合)的gal-3结合剂通过血浆去除术从循环中去除血清gal-3。该方法就其本身而言带来了能被循环gal-3诱导的炎症和纤维化的急剧减轻和缓解。所述方法可与gal-3结合剂(例如柑桔果胶)的施用相结合以将未结合gal-3的水平进一步降低到组织中的gal-3可得到解决的点。该方法还可与TNF受体的去除相结合以提供对癌症的有效治疗。