



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020129154, 07.02.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.02.2018 EP 18155682.0

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2022 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.09.2020(86) Заявка РСТ:
EP 2019/052982 (07.02.2019)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/154900 (15.08.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

СФИНГОТЕК ГМБХ (DE)

(72) Автор(ы):

МЕЛАНДЕР, Олле (SE)

(54) АДРЕНОМЕДУЛЛИН (ADM) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И/ИЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ И АНТИАДРЕНОМЕДУЛЛИН-СВЯЗУЮЩИЙ АГЕНТ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕМЕНЦИИ

(57) Формула изобретения

1. Способ:

- a) диагностики деменции, или
- b) определения риска развития деменции у субъекта, не страдающего деменцией, или
- c) мониторинга терапии или мониторинга или управления вмешательством у субъекта, страдающего деменцией, или
- d) мониторинга терапии или мониторинга или управления профилактическим вмешательством у субъекта с риском развития деменции, в котором определяют уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 в образце физиологической жидкости субъекта, и в котором указанный уровень зрелого ADM-NH₂ сравнивают с пороговым уровнем, причем
 - a) у указанного субъекта диагностируют деменцию, если уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 ниже указанного порогового уровня, или причем
 - b) указанный субъект имеет повышенный риск развития деменции, если указанный уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 ниже указанного порогового уровня, или причем
 - c) статус субъекта, страдающего деменцией или имеющего риск развития деменции,

улучшается при терапии или вмешательстве, если указанный уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 увеличивается в ходе терапии или вмешательства, и/или причем вмешательство может быть продолжено, если указанный уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 увеличивается выше указанного порогового уровня.

2. Способ:

а) диагностики деменции, или
б) определения риска развития деменции у субъекта, не страдающего деменцией, или
с) мониторинга терапии или мониторинга или управления вмешательством у субъекта, страдающего деменцией, или

д) мониторинга профилактической терапии или мониторинга или управления профилактическим вмешательством у субъекта с риском развития деменции, в котором определяют отношение маркеров, которое может представлять собой отношение уровня зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4, определенного в образце физиологической жидкости указанного субъекта, к уровню про-адреномедуллина или его фрагмента (который является незрелым ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4),

определенному в образце физиологической жидкости указанного субъекта, и причем указанный фрагмент про-адреномедуллина выбирают из группы, содержащей PAMP: SEQ ID No. 2, MR-proADM: SEQ ID No. 3, ADM-Gly: SEQ ID No. 5 и CT-proADM: SEQ ID No. 6

и причем указанное отношение маркеров сравнивают с пороговым отношением, и причем

а) у указанного субъекта диагностируют деменцию, если отношение маркеров зрелый ADM-NH₂/про-адреномедуллин или его фрагмент ниже указанного порогового значения, или причем

б) указанный субъект имеет повышенный риск развития деменции, если отношение маркеров зрелый ADM-NH₂/про-адреномедуллин или его фрагмент ниже указанного порогового значения, или причем

с) статус субъекта, страдающего деменцией или имеющего риск развития деменции, улучшается при терапии или вмешательстве, если указанное отношение маркеров увеличивается во время курса терапии или вмешательства,

или альтернативно к вышеуказанному отношению маркеров, уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 определяют в образце физиологической жидкости указанного субъекта, и уровень про-адреномедуллина или его фрагмента (который не является зрелым ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4) определяют в образце физиологической жидкости указанного субъекта, и оба определенных уровня объединяют в математическом алгоритме, причем результат указанного математического алгоритма используют для диагностики деменции или определения риска развития деменции у субъекта, не страдающего деменцией, или мониторинга терапии или мониторинга или управления вмешательством у субъекта, страдающего деменцией, или мониторинга профилактической терапии или мониторинга или управления профилактическим вмешательством у субъекта с риском развития деменции.

3. Способ по п.1, в котором пороговый уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 равен или ниже 15 пг/мл, предпочтительно равен или ниже 10 пг/мл, предпочтительно равен или ниже 5 пг/мл.

4. Способ по п.2, в котором отношение порогового значения находится в диапазоне от 0,2 до 0,75, предпочтительно от 0,3 до 0,6, предпочтительно от 0,4 до 0,5.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный образец выбирают из группы: крови, сыворотки, плазмы, мочи, спинномозговой жидкости

(CSF) и слюны.

6. Способ по пп.1-5, в котором образец физиологической жидкости берут у субъекта, у которого до момента взятия образца не была диагностирована деменция или MCI.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный способ используют для стратификации пациентов для выбора пациента для лечения антителом к аденомедуллину (ADM) или фрагментом антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркасом для применения в профилактике и терапии деменции у субъекта, причем указанное анти-ADM антитело или фрагмент анти-ADM антитела или анти-ADM не-Ig каркас связывается с N-концевой частью (aa 1-21) аденомедуллина:

YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTC (SEQ ID No. 21).

8. Антитело к аденомедуллину (ADM) или фрагмент антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркас для применения для профилактики и терапии деменции у субъекта, причем указанное анти-ADM антитело или фрагмент анти-ADM антитела или анти-ADM не-Ig каркас связывается с N-концевой частью (aa 1-21) аденомедуллина:

YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTC (SEQ ID No. 21).

9. Антитело к аденомедуллину (ADM) или фрагмент антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркас для применения для профилактики и терапии деменции у субъекта по п.8, причем указанный субъект имеет уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4, определенный в образце физиологической жидкости указанного субъекта, ниже порогового уровня и/или имеет отношение маркеров, которое представляет собой отношение уровня зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4, определенного в образце физиологической жидкости указанного субъекта, к уровню про-аденомедуллина или его фрагмента, определенному в образце физиологической жидкости указанного субъекта, и причем указанное отношение уровней маркеров ниже порогового отношения.

10. Антитело к аденомедуллину (ADM) или фрагмент антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркас для применения для профилактики и терапии деменции у субъекта по п.9, причем указанный фрагмент про-аденомедуллина выбирают из группы, содержащей PAMP (SEQ ID No. 2), MR-proADM (SEQ ID No. 3), ADM-Gly (SEQ ID No. 5) и CT-proADM (SEQ ID No. 6).

11. Антитело к аденомедуллину (ADM) или фрагмент антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркас для применения для профилактики и терапии деменции у субъекта по пп.8-10, причем указанного субъекта выбирают способом по п.8.

12. Антитело к аденомедуллину (ADM) или фрагмент антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркас для применения для профилактики и терапии деменции у субъекта по любому из пп.9-11, причем пороговый уровень зрелого ADM-NH₂ согласно SEQ ID No. 4 равен или ниже 15 пг/мл, предпочтительно равен или ниже 10 пг/мл, предпочтительно равен или ниже 5 пг/мл.

13. Антитело к аденомедуллину (ADM) или фрагмент антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркас для применения для профилактики и терапии деменции у субъекта по пп.9-11, причем отношение уровней маркеров находится в пределах от 0,2 до 0,75, предпочтительно от 0,3 до 0,6, предпочтительно от 0,4 до 0,5.

14. Антитело к аденомедуллину (ADM) или фрагмент антитела к аденомедуллину или анти-ADM не-Ig каркас для применения для профилактики и терапии деменции у субъекта по пп.8-13, причем указанного субъекта выбирают способом по п.7, при этом образец физиологической жидкости выбирают из группы: крови, сыворотки, плазмы, мочи, спинномозговой жидкости (CSF) и слюны.