



HU000016435T4

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **E 016 435**(13) **T4****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**EURÓPAI SZABADALOM**
SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA

- (21) Magyar ügyszám: **E 04 290754**
- (22) A bejelentés napja: **2004. 03. 19.**
- (96) Az európai bejelentés bejelentési száma:
EP 20040290754
- (97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:
EP 1577320 A1 **2005. 09. 21.**
- (97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:
EP 1577320 B1 **2012. 07. 18.**
- (51) Int. Cl.: **C07K 7/06** (2006.01)
C07K 144/35 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

(72) Feltaláló(k): Rougeot, Catherine, 78460 Chevreuse (FR) Huaulme, Jean-Fançois, 53210 Argentre (FR) Ungeheuer, Marie-Noelle, 78310 Maurepas (FR) Wisner, Anne, 94230 Cachan (FR) Dufour, Evelyne, 92170 Vanves (FR)	(73) Jogosult(ak): INSTITUT PASTEUR, 75724 Paris Cédex 15 (FR)
	(74) Képviselő: dr. Svingor Ádám, DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest

- (54) **Humán BPLP-fehérjéből származó peptidek, a peptideket kódoló polinukleotidok és a peptidekkel szembeni antitestek**

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk (1))

A kijavított fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Magyar Szabadalmi Hivatal nem vizsgálta.

A kijavított fordítás szerinti oltalom a Magyar Szabadalmi Hivatal által közölt hatósági tájékoztatástól (fordításkijavítás közzétételi napjától) hatályos. (1995. évi XXXIII. törvény 84/K § (1))

Humán BPLP-fehérjéből származó peptidok, a peptidokat kódoló polinukleotidok és a peptidokkal szembeni antitestek

Szabadalmi igénypontok

1. Peptid, amely a bázikus prolingazdag könnyűfehérje (Basic Prolin-rich Lacrimal Protein; BPLP) éresi terméke vagy az éresi termék peptidszármazéka, amelyben:

- a peptid vagy peptidszármazék gátló tulajdonságot mutat a NEP és/vagy APN metallo-ektopeptidázzal szemben;

- a peptid 3 - 15 aminosavat tartalmaz és a BPLP-proteimprekurzor furin, PC konvertázok vagy PACE 4 általi hasításával keletkezik, és a peptidszármazék a peptidból származik egy vagy két aminosav helyettesítésével és fenntartja a peptid kötési specifikusát és/vagy fiziológiai aktivitását, és

- a peptid vagy peptid származék X1-X2-Arg-Phe-Ser-Arg szekvenciát tartalmaz, amelyben:

- X1 jelentése H atom vagy Tyr aminosav; és

- X2 jelentése Gln vagy Glp, amennyiben X1 jelentése H atom, vagy X2 jelentése Gln, amennyiben X1 jelentése Tyr;

ahol az X1-X2-Arg-Phe-Ser-Arg szekvencia a peptid vagy peptidszármazék C-terminális része.

2. Az 1. igénypont szerinti peptid, amely az X1-X2-Arg-Phe-Ser-Arg szekvenciából áll.

3. A 2. igénypont szerinti peptid, amelyben a peptid tartalmazza a QRFSR vagy a YQRFSR szekvenciát.

4. A 3. igénypont szerinti peptid, amely a QRFSR szekvenciából áll.

5. A 3. igénypont szerinti peptid, amely az YQRFSR szekvenciából áll.

6. Nukleinsav, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti peptidet kódol.

7. Vektor klónozásra és/vagy expresszállásra, amely vektor 6. igénypont szerinti nukleinsavat tartalmaz.

8. Gazdasejt, amely tartalmazza a 6. igénypont szerinti nukleinsavat vagy a 7. igénypont szerinti vektort.

9. Antitest, amely specifikusan felismer egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti peptidet.

10. Gyógyászati készítmény, amely 1-5. igénypontok bármelyike szerinti peptidet tartalmaz vagy annak mimetikumát tartalmazza, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt, amelyben a mimetikum a következőképpen lett előállítva

(i) egy vagy több amidkötés amidkötéstől eltérő kötésre cserélésével,

(ii) egy vagy több aminosav-oldallánc más kémiai molekularészre cserélésével,

(iii) egy vagy több N-terminális, C-terminális vagy egy vagy több oldallánc védőcsoporttal történő megvédésével,

(iv) kettős kötések bevitelével és/vagy gyűrűzárással és/vagy sztereospecifikus módosítással az aminosav-oldalláncban, merevség és/vagy kötési affinitás növelése céljából,

(v) számítógépes hatóanyag-tervezés és -fejlesztés útján,

(vi) a NH₂ és COOH hidrofíl csoportok megvédésével azokat lipofil alkoholokkal észterestve vagy amidálva és/vagy az NH₂ terminálison acetilézéssel vagy karboxilalkil vagy aromás hidrofób lánc hozzáadásával,

(vii) a CO-NH amid kötések izomer retroinverziójával vagy az amid funkció csoportok metilézésével, vagy

(viii) L aminosavak D aminosavakra cserélésével.

11. Gyógyászati készítmény, amely 1-5 igénypontok bármelyike szerinti peptid polimerjét vagy mimetikumának polimerjét tartalmazza, a gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt, amelyben a mimetikum a következőképpen lett előállítva

(i) egy vagy több amidkötés amidkötéstől eltérő kötésre cserélésével,

(ii) egy vagy több aminosav-oldallánc más kémiai molekularészre cserélésével,

(iii) egy vagy több N-terminális, C-terminális vagy egy vagy több oldallánc védőcsoporttal történő megvédésével,

(iv) kettős kötések bevitelével és/vagy gyűrűzárással és/vagy sztereospecifikus módosítással az aminosav-oldalláncan, merevség és/vagy kötési affinitás növelése céljából,

(v) számítógépes hatóanyag-tervezés és -fejlesztés útján,

(vi) a NH_2 és COOH hidrofil csoportok megvédésével azokat lipofil alkoholokkal észteressítve vagy amidálva és/vagy az NH_2 terminálison acetilezéssel vagy karboxilalkil vagy aromás hidrofób lánc hozzáadásával,

(vii) a CO-NH amid kötések izomer retroinverziójával vagy az amid funkciós csoportok metilezésével, vagy

(viii) L aminosavak D aminosavakra cserélésével.

12. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt a 6. igénypont szerinti nukleinsavat vagy a nukleinsavat expresszáló vektort tartalmaz.

13. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt BPLP-fehérjét kódoló nukleinsavat vagy a nukleinsavat expresszáló vektort tartalmaz.

14. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt a 9. igénypont szerinti antitestet tartalmaz.

15. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt BPLP-fehérjét tartalmaz.

16. Az 1-5. igénypont szerinti peptid vagy mimetikum alkalmazása olyan betegség megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában, ahol membrán-metallopeptidáz aktivitásának modulálására van szükség, amelyben a mimetikum a következőképpen lett előállítva

(i) egy vagy több amidkötés amidkötéstől eltérő kötésre cserélésével,

(ii) egy vagy több aminosav-oldallánc más kémiai molekularészre cserélésével,

(iii) egy vagy több N-terminális, C-terminális vagy egy vagy több oldallánc védőcsoporttal történő megvédésével,

(iv) kettős kötések bevitelével és/vagy gyűrűzárással és/vagy sztereospecifikus módosítással az aminosav-oldalláncan, merevség és/vagy kötési affinitás növelése céljából,

(v) számítógépes hatóanyag-tervezés és -fejlesztés útján,

(vi) a NH_2 és COOH hidrofil csoportok megvédésével azokat lipofil alkoholokkal észteressítve vagy amidálva és/vagy az NH_2 terminálison acetilezéssel vagy karboxilalkil vagy aromás hidrofób lánc hozzáadásával,

(vii) a CO-NH amid kötések izomer retroinverziójával vagy az amid funkciós csoportok metilezésével, vagy

(viii) L aminosavak D aminosavakra cserélésével.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a metallopeptidáz membrán-cink-metallopeptidáz.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a metallopeptidáz NEP vagy APN.

19. Az 1-5. igénypont szerinti peptid vagy mimetikuma alkalmazása fájdalom megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában, amelyben a mimetikum a következőképpen lett előállítva

(i) egy vagy több amidkötés amidkötéstől eltérő kötésre cserélésével,

(ii) egy vagy több aminosav-oldallánc más kémiai molekularészre cserélésével,

(iii) egy vagy több N-terminális, C-terminális vagy egy vagy több oldallánc védőcsoporttal történő megvédésével,

(iv) kettős kötések bevitelével és/vagy gyűrűzárással és/vagy sztereospecifikus módosítással az aminosav-oldalláncon, merevség és/vagy kötési affinitás növelése céljából,

(v) számítógépes hatóanyag-tervezés és -fejlesztés útján,

(vi) a NH_2 és COOH hidrofil csoportok megvédésével azokat lipofil alkoholokkal észteressítve vagy amidálva és/vagy az NH_2 terminálison acetilézéssel vagy karboxilalkil vagy aromás hidrofób lánc hozzáadásával,

(vii) a CO-NH amid kötések izomer retroinverziójával vagy az amid funkciós csoportok metilézésével, vagy

(viii) L aminosavak D aminosavakra cserélésével.

20. A 19. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a fájdalom krónikus, akut, zsigeri gyulladásos vagy neuropátiás fájdalom.

21. Az 1-5. igénypont szerinti peptid vagy mimetikuma alkalmazása hidro-minerális egyensúlyzavar megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában, amelyben a mimetikum a következőképpen lett előállítva

(i) egy vagy több amidkötés amidkötéstől eltérő kötésre cserélésével,

(ii) egy vagy több aminosav-oldallánc más kémiai molekularészre cserélésével,

(iii) egy vagy több N-terminális, C-terminális vagy egy vagy több oldallánc védőcsoporttal történő megvédésével,

(iv) kettős kötések bevitelével és/vagy gyűrűzárással és/vagy sztereospecifikus módosítással az aminosav-oldalláncon, merevség és/vagy kötési affinitás növelése céljából,

(v) számítógépes hatóanyag-tervezés és -fejlesztés útján,

(vi) a NH_2 és COOH hidrofil csoportok megvédésével azokat lipofil alkoholokkal észteressítve vagy amidálva és/vagy az NH_2 terminálison acetilézéssel vagy karboxilalkil vagy aromás hidrofób lánc hozzáadásával,

(vii) a CO-NH amid kötések izomer retroinverziójával vagy az amid funkciós csoportok metilézésével, vagy

(viii) L aminosavak D aminosavakra cserélésével.

22. A 21. igénypont szerinti alkalmazás csont, fogak, vese, mellékpajzsmirigy, hasnyálmirigy, belek, gyomornyálkahártya, prosztata és nyálmirigy rendellenessége által okozott hidro-minerális egyensúlyzavar megelőzésére vagy kezelésére.

23. A 22. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rendellenesség a következők alkotta csoportból választott: hiper vagy hipo-paratiroidózis, esonitrikulás, hasnyálmirigy-gyulladás, álkapocs alatti mirigy lúthiasisa, vese-kövesség és oszteodisztrófia.

24. Az 1-5. igénypont szerinti peptid vagy mimetikuma alkalmazása interperazonális értékvészítés és viselkedési zavarok megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában, amelyben a mimetikum a következőképpen lett előállítva

(i) egy vagy több amidkötés amidkötéstől eltérő kötésre cserélésével,

(ii) egy vagy több aminosav-oldallánc más kémiai molekularészre cserélésével,

(iii) egy vagy több N-terminális, C-terminális vagy egy vagy több oldallánc védőcsoporttal történő megvédésével,

(iv) kettős kötések bevitelével és/vagy gyűrűzárással és/vagy sztereospecifikus módosítással az aminosav-oldalláncan, merevség és/vagy kötési affinitás növelése céljából,

(v) számítógépes hatóanyag-tervezés és -fejlesztés útján,

(vi) a NH_2 és COOH hidrophil csoportok megvédésével azokat lipofil alkoholokkal észterecitve vagy amidálva és/vagy az NH_2 terminálison acetilezéssel vagy karboxilalkil vagy aromás hidrophob lánc hozzáadásával,

(vii) a CO-NH amid kötések izomer retroinverziójával vagy az amid funkció csoportok metilezésével, vagy

(viii) L aminosavak D aminosavakra cserélésével.

25. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rendellenesség az alábbiak alkotta csoportból választott: elkerülési rendellenesség, csökkent tudatosság rendellenesség, autisztikus zavar, figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség, rossz egészségügyi állapot, csökkent interperszonális működés és kapcsolat a külvilággal, skizoid személyiségzavar, skizofrénia, csökkent érdeklődés a környezet irányába, szexualitással összefüggésben álló sérült szociális tevékenység, és sérült szexuális viselkedés.

26. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rendellenesség depressziós rendellenesség.

27. A 16. igénypont szerinti alkalmazás gyulladásoos arthritis megelőzésére vagy kezelésére.

28. A 16. igénypont szerinti alkalmazás magas vérnyomás megelőzésére vagy kezelésére.

29. A 16. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a peptid nátriuretikus szerként hat.

30. A 16. igénypont szerinti peptid alkalmazása, ahol a peptid diuretikus szerként viselkedik.

31. A 16. igénypont szerinti alkalmazás atherosclerosis megelőzésére vagy kezelésére.

32. A 16. igénypont szerinti alkalmazás tumor megelőzésére vagy kezelésére.

33. A 16. igénypont szerinti alkalmazás gyulladásoos bélbetegség megelőzésére vagy kezelésére.

34. A 16. igénypont szerinti alkalmazás fertőzések kezelésére.

35. A 16. igénypont szerinti alkalmazás immungyulladásoos válaszok kontrollálására.

36. A 16. igénypont szerinti alkalmazás neurodegeneratív betegség kezelésére.

37. A 36. igénypont szerinti alkalmazás amiloidózishoz kapcsolódó neurodegeneratív betegség kezelésére.

38. A 6. igénypont szerinti nukleinsav alkalmazása a 16-37. igénypontok bármelyike szerint meghatározott betegség megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

39. A 9. igénypont szerinti antitest alkalmazása bármely, a 16-37. igénypontok bármelyike szerint meghatározott betegség megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

40. *In vitro* eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid megváltozott termelésével járó állapot prognózisára, diagnózisára vagy kifejlődésének meghatározására, amely eljárás tartalmazza egy vizsgált személy biológiai mintájában az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid detektálását vagy mennyiségi meghatározását, összehasonlítva egy kontroll személy biológiai mintájában ugyanezzel.

41. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid termelésének kimutatását biológiai minta 9. igénypont szerint meghatározott antitesttel történő érintkeztetésével valósítjuk meg.

42. *In vitro* eljárás 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid megváltozott termelésével járó állapot prognózisára vagy diagnózisára, amely eljárás tartalmazza vizsgált személy biológiai mintájában a BPLP-génben vagy transzkriptumában jelen lévő, kvantitatív és/vagy kvalitatív abnormalitás kimutatását.

43. *In vitro* eljárás vegyületek NEP-hez történő kötődési képességének szkrinelésére, amely tartalmazza a következő lépéseket:

a) vegyületjelölt inkubálása NEP-expresszálo sejttel peptid jelenlétében, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP-fehérje érési terméke;

b) a vegyületjelölt azon képességének meghatározása, hogy kompetícióba lépjen az érési termékkel NEP-hez történő kötődésért.

44. A 43. igénypont szerinti eljárás, amely tartalmazza a következő lépéseket:

a) NEP-et expresszálo sejtenyészet vagy szervpéldány vagy szövetminta készítése,

b) a vizsgálandó vegyületjelölt hozzáadása, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP fehérje címkézett érési termékének feltelítési koncentrációjával kompetícióban,

c) az a) lépés szerinti sejtenyészet, szervpéldány vagy szövetminta inkubálása vegyületjelölt jelenlétében a specifikus kötődés megvalósulásához elegendő ideig és megfelelő körülmények között,

d) a sejtenyészethez, szervpéldányhoz vagy szövetmintához specifikusan kötött címke kvantitatív meghatározása a vegyületjelölt különböző koncentrációinak jelenlétében.

45. Eljárás NEP-hez specifikusan kötődő vegyület affinitásának meghatározására, amely tartalmazza a következő lépéseket:

a) NEP-et expresszálo sejtenyészet vagy szervpéldány vagy szövetminta készítése,

b) a vizsgálandó vegyületjelölt hozzáadása, amely előzőleg radioaktív vagy nem radioaktív címkével címkézve lett,

c) az a) lépés szerinti sejtenyészet, szervpéldány vagy szövetminta inkubálása vegyületjelölt jelenlétében a specifikus kötődés megvalósulásához elegendő ideig és megfelelő körülmények között,

d) a NEP-et expresszálo sejtenyészethez, szervpéldányhoz vagy szövetmintához specifikusan kötött címke kvantitatív meghatározása a címkézett vegyületjelölt különböző koncentrációinak jelenlétében.

46. *In vitro* eljárás vegyületek azon képességének szkrinelésére, hogy az 1-5. igénypont szerinti, BPLP érési termékét képező peptid agonistájaként vagy antagónistájaként képesek hatni NEP-aktivitással szemben, amely eljárás tartalmazza a következő lépéseket:

a) vegyületjelölt inkubálása NEP-expresszálo sejttel (i) az 1-5. igénypont szerinti, BPLP érési termékét képező peptid és (ii) NEP-szubsztrát jelenlétében;

b) NEP-szubsztrát NEP általi endoproteolízisnek meghatározása, ahol a vegyületjelölt jelenlétében tapasztalt fokozott endoproteolízis, a vegyületjelölt távollétében tapasztalt endoproteolízissel összehasonlítva antagonistá aktivitást jelez, míg a vegyületjelölt jelenlétében tapasztalt csökkent endoproteolízis, a vegyületjelölt távollétében tapasztalt endoproteolízissel összehasonlítva agonista aktivitást jelez

47. A 46. igénypont szerinti eljárás vegyület szkrinelésére, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid agonostája, amely tartalmazza a következő lépéseket:

a) NEP-et expresszálo sejtenyészet vagy szervpéldány vagy szövetsminta készítése,

b) az a) lépés szerinti sejtenyészet, szervpéldány vagy szövetsminta inkubálása olyan koncentrációk mellett, amelyek lehetővé teszik NEP enzimikus aktivitásának mérését (i) a vegyületjelölt, (ii) az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid feltételési koncentrációja, (iii) NEP-szubsztrát jelenlétében, elegendő ideig ahhoz, hogy a NEP-szubsztrát endoproteolízise bekövetkezzen kezdeti sebességi körülmények között;

c) az a) lépés szerinti biológiai anyagban jelenlévő NEP aktivitásának kvantitatív kimutatása NEP-szubsztrát endoproteolízise szintjeinek mérésével rendre a vegyületjelölt jelenlétében és távollétében és az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid jelenlétében és távollétében.

48. A 46. igénypont szerinti eljárás vegyület szkrinelésére, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid agonostája, amely tartalmazza a következő lépéseket:

a) NEP-et expresszálo sejtenyészet vagy szervpéldány vagy szövetsminta készítése,

b) az a) lépés szerinti sejtenyészet, szervpéldány vagy szövetsminta inkubálása olyan koncentrációk mellett, amelyek lehetővé teszik NEP enzimikus aktivitásának mérését kezdeti sebességi körülmények között az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid maximálisnál kisebb koncentrációja és NEP-szubsztrát jelenlétében és vegyületjelölt jelenlétében elegendő ideig ahhoz, hogy a NEP-szubsztrát endoproteolízise kezdeti sebességi körülmények között végbemenjen,

c) az a) lépés szerinti biológiai anyagban jelenlévő NEP aktivitásának kvantitatív kimutatása NEP-szubsztrát endoproteolízise szintjeinek mérésével rendre a vegyületjelölt jelenlétében és távollétében és az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti, BPLP érési termékét képező peptid jelenlétében és távollétében.

49. A 47. vagy 48. igénypont szerinti eljárás, amelyben a sejtenyészet, szervpéldány vagy szövetsminta a következők alkotta csoportból választott: emlősből származó gerincevelő szeletei vagy membránpreparátuma, emlős renális külső medullája, placenta, here, prosztata vagy csont és/vagy egér, patkány vagy emberi eredetű sejtek vagy sejtvonalak, amelyek metalloektipeptidáz-cDNS-sel transzfektáltak.