



(51) МПК

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 38/177 (2022.05); A61K 38/21 (2022.05); A61K 38/212 (2022.05); A61K 38/215 (2022.05); A61K 45/06 (2022.05); A61P 31/12 (2022.05); A61P 31/20 (2022.05); C07K 14/555 (2022.05); C07K 14/705 (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2020142528, 31.05.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.05.2019

Дата регистрации:
01.08.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.06.2018 EP 18305675.3

(43) Дата публикации заявки: 11.07.2022 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 01.08.2022 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.01.2021

(86) Заявка РСТ:
EP 2019/064239 (31.05.2019)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/229264 (05.12.2019)

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

(72) Автор(ы):

АЛАМ, Антуан (FR),
БОННЭН, Одиль (FR),
КАРТЕР, Кара (US),
МОНТЕГЮ, Жюли (FR),
ЛЕМУАН, Сендрин (FR),
МАРНИКЕ, Ксавье (FR)

(73) Патентообладатель(и):

САНОФИ (FR),
Евотек Интернациональ ГмбХ (DE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 9316107 A1, 19.08.1993. GUAN
H. et al. "Effect of the hepatitis B virus
S-eclCD40L vaccine therapy in HBV transgenic
mice: A vaccine-induced activation of antigen
presenting dendritic cells", Mol.Med.Rep., 2017,
v. 16(5): 6102-6108. WU J.-M. et al. "Construction
of the HBV S-eclCD40L fusion gene and effects
of HBV S-eclCD40L modification on (см.
прод.)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится области биотехнологии, в частности к новым способам лечения у субъекта инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (HBV), и может быть применимо в медицинской практике. Изобретение раскрывает возможность проведения комбинированной терапии инфекции HBV с использованием агониста суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF)

и интерферона (IFN), причем указанные терапевтические агенты могут быть использованы как по отдельности в виде композиции, так и в составе слитого белка. Такая комбинированная терапия направлена на снижение выраженности одного или более симптомов вызываемой HBV инфекции у субъекта. 4 н. и 14 з.п. ф-лы, 4 табл., 19 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

function of dendritic cells", J.Viral.Hepat., 2011, v. 18(10): e461-7. BACHMANN M. et al. "Maintenance of memory CTL responses by T helper cells and CD40-CD40 ligand: antibodies provide the key", Eu.J.Immun., 2004, v. 34(2): 317-326. WO 2018087345 A1, 17.05.2018. EA 026368 B1, 31.03.2017.

R U 2 7 7 7 0 5 6 C 2

R U 2 7 7 7 0 5 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 38/21 (2006.01)*A61K 45/06* (2006.01)*A61P 31/12* (2006.01)*A61P 31/20* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 38/177 (2022.05); *A61K 38/21* (2022.05); *A61K 38/212* (2022.05); *A61K 38/215* (2022.05); *A61K 45/06* (2022.05); *A61P 31/12* (2022.05); *A61P 31/20* (2022.05); *C07K 14/555* (2022.05); *C07K 14/705* (2022.05)

(21)(22) Application: **2020142528, 31.05.2019**

(24) Effective date for property rights:
31.05.2019

Registration date:
01.08.2022

Priority:

(30) Convention priority:
01.06.2018 EP 18305675.3

(43) Application published: **11.07.2022 Bull. № 20**(45) Date of publication: **01.08.2022 Bull. № 22**(85) Commencement of national phase: **11.01.2021**

(86) PCT application:
EP 2019/064239 (31.05.2019)

(87) PCT publication:
WO 2019/229264 (05.12.2019)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**ALAM, Antoine (FR),
BONNIN, Odile (FR),
CARTER, Kara (US),
MONTEGUT, Julie (FR),
LEMOINE, Cendrine (FR),
MARNIQUET, Xavier (FR)**

(73) Proprietor(s):

**SANOFI (FR),
Evotec International GmbH (DE)**

(54) **COMBINATION THERAPY FOR TREATMENT OF INFECTION CAUSED BY HEPATITIS B VIRUS**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: present invention relates to the field of biotechnology, in particular to new methods for the treatment in a subject of an infection caused by a hepatitis B virus (hereinafter – HBV); it can be used in medical practice. The invention discloses the possibility of carrying out a combination therapy of HBV infection, using an agonist of a tumor necrosis factor receptor

superfamily (TNFRSF) and interferon (IFN), wherein the specified therapeutical agents can be used both separately in the form of a composition and as part of fused protein.

EFFECT: such combination therapy is aimed at the reduction in severity of one or more symptoms of HBV infection caused in a subject.

18 cl, 4 tbl, 19 dwg, 4 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (HBV), у субъекта.

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 [0002] HBV инфицирует более 300 миллионов человек во всем мире и является типичной причиной, обуславливающей заболевания печени и рак печени (Liang (2009) Hepatology 49:S13.). HBV представляет собой небольшой ДНК-вирус с необычными особенностями, аналогичными ретровирусам, он реплицируется через РНК-посредника (прегеномную РНК) и может интегрироваться в геном хозяина. Уникальные особенности
10 цикла репликации HBV придают вирусу особую способность персистировать в инфицированных клетках. Инфекция, вызываемая HBV, приводит к широкому спектру заболеваний печени, начиная от острого (включая фульминантную печеночную недостаточность) до хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Острая инфекция, вызываемая HBV, может протекать или бессимптомно, или
15 проявляться симптоматически в виде острого гепатита. 90-95% детей и 5-10% взрослых, инфицированных HBV, не могут вывести из организма вирус и становятся хронически инфицированными. У многих хронически инфицированных людей имеется легкое заболевание печени с незначительными долгосрочными клиническими проявлениями или смертностью или их отсутствием. У других индивидуумов с хронической инфекцией,
20 вызываемой HBV, развивается активное заболевание, которое может прогрессировать до цирроза и рака печени. Эти пациенты требуют тщательного наблюдения и подтвержденного терапевтического вмешательства.

[0003] Необходимы новые способы лечения инфекции, вызываемой HBV, путем модуляции инфекции, вызываемой HBV, в клетке. В частности, необходимы способы
25 эффективного разрушения вирусной нагрузки HBV в инфицированных HBV клетках, снижения транскрипции ковалентно замкнутой кольцевой ДНК HBV в инфицированных HBV клетках и/или уменьшения количества прегеномной РНК HBV в инфицированных HBV клетках.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30 [0004] Настоящее изобретение основано на открытии новых способов лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта с использованием комбинации агониста суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF) (например, агонистического антитела, направленного против представителя TNFRSF, растворимого агониста TNFRSF, включая без ограничения его природный лиганд) или его
35 функционального фрагмента и средства на основе интерферона (IFN) или его функционального фрагмента. Новые способы, описанные в настоящем описании, применимы для снижения уровня транскрипции ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) в прегеномную РНК (pgRNA) в инфицированной HBV клетке, что, в свою очередь, снижает продуцирование белка HBV за счет инфицированной HBV клетки и
40 в конечном итоге снижает вирусную нагрузку в инфицированной HBV клетке.

[0005] В одном аспекте представлена комбинация агониста суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF) или его функционального фрагмента и средства на основе интерферона (IFN) или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV.

45 [0006] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3, агониста рецептора лимфотоксина-бета, агониста медиатора проникновения вируса герпеса, агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора

апоптоза, агониста фактора кластера дифференцировки-40, агониста CD27, агонист CD30, агониста 4-1BB, агониста рецептора-активатора ядерного фактора κB, агониста Trog и агониста рецептора OX40 или их функциональных фрагментов.

5 [0007] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей из CD40L, LTα3, LIGHT и TWEAK или их функциональных фрагментов. В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей из CD40L, LIGHT и TWEAK или их функциональных фрагментов.

10 [0008] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент представляют собой агонист CD40 или его функциональный фрагмент, выбранные из группы, состоящей из лиганда CD40 (CD40L) или его функционального фрагмента, агонистического антитела к CD40, его функционального фрагмента или его антигенсвязывающего фрагмента и слитого белка, содержащего лиганд CD40 или его функциональный фрагмент. В частном варианте осуществления CD40L представляет собой гексамерный CD40L или тримерный CD40L.

[0009] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент представляют собой полипептид или его функциональный фрагмент, антитело или его функциональный фрагмент или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 [0010] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент представлены в виде слитого белка, содержащего указанный агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент.

[0011] В частном варианте осуществления средство на основе IFN или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей из средства на основе IFN I типа, средства на основе IFN II типа и средства на основе IFN III типа или их функциональных фрагментов.

[0012] В частном варианте осуществления средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFNα, IFNβ, IFNγ или IFNλ или их функциональные фрагменты. В частном варианте осуществления средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFNβ или IFNγ или их функциональные фрагменты. В частном варианте осуществления средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFNβ или его функциональный фрагмент. В частном варианте осуществления средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFNα или его функциональный фрагмент.

35 [0013] В частном варианте осуществления средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представлены в виде слитого белка, содержащего указанное средство на основе IFN или его функциональный фрагмент.

[0014] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент и средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представлены в виде бифункционального иммуностимулирующего слитого белка, содержащего указанный агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, указанное средство на основе IFN или его функциональный фрагмент и линкер.

45 [0015] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент и средство на основе IFN или его функциональный фрагмент содержатся в одной фармацевтической композиции.

[0016] В частном варианте осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент и средство на основе IFN или его функциональный фрагмент содержатся в отдельных фармацевтических композициях.

[0017] В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент и средство на основе IFN II типа, функциональный фрагмент средства на основе IFN II типа, средство на основе IFN III типа или функциональный фрагмент средства на основе IFN III типа.

5 [0018] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или одного или более связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF (например, агонистического антитела, направленного против представителя TNFRSF, растворимого агониста TNFRSF, включая без ограничения его природный лиганд) или
10 его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При
15 этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0019] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции,
20 вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации

(i) агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 ($LT\alpha 3$) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14) (например, $LT\alpha 3$), агониста рецептора лимфотоксина-бета ($LT\beta$) (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$),
25 агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (например, LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFRSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (например, CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7) (например, CD70), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста 4-1BB (CD137, TNFRSF9), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κB (RANK, TNFRSF11A),
30 агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4), или его функционального фрагмента и

(ii) средства на основе IFN или его функционального фрагмента,
для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой
35 HBV, у субъекта.

Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения
40 лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0020] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации

45 (i) агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 ($LT\alpha 3$) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14) (например, $LT\alpha 3$), агониста рецептора лимфотоксина-бета ($LT\beta$) (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (LIGHT),

агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7) (CD70), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста 4-1BB (CD137, TNFRSF9), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4), или его функционального фрагмента и

(ii) средства на основе IFN или его функционального фрагмента,

для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0021] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации

(i) агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 ($LT\alpha 3$) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14) (например, $LT\alpha 3$), агониста рецептора лимфотоксина-бета ($LT\beta$) (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (например, LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (например, CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7) (например, CD70), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4), или его функционального фрагмента и

(ii) средства на основе IFN или его функционального фрагмента, для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0022] Согласно частному варианту осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации

(i) агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 ($LT\alpha 3$) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14) (например, $LT\alpha 3$), агониста рецептора лимфотоксина-бета ($LT\beta$) (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7)

(CD70), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κB (RANK, TNFRSF11A), агониста TROY (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4), или его функционального фрагмента и

(ii) средства на основе IFN или его функционального фрагмента,

5 для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к применению
10 указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0023] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту
15 комбинации агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и IFN I типа, или функционального фрагмента IFN I типа, или IFN II типа, или функционального фрагмента IFN II типа, или IFN III типа, или функционального фрагмента IFN III типа для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной
20 комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV,
25 у субъекта.

[0024] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и IFN I типа или функционального фрагмента IFN I типа для снижения выраженности одного или более
30 симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения
35 инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0025] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и IFN II типа, или функционального фрагмента IFN II типа, или IFN III типа, или функционального
40 фрагмента IFN III типа для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у
45 субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0026] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0027] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0028] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0029] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из $LT\alpha 3$, TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и средства на основе

IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов

5 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

10 [0030] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3) и агониста медиатора

15 проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более

20 симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0031] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения

25 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального

30 фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной

35 комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0032] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения

40 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN

45 или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к

применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

5 [0033] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента
10 и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно
15 указанному варианту осуществления изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0034] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения
20 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального
25 фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления изобретение
30 относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0035] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение
35 субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного
40 или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к применению указанной комбинации для
45 получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0036] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения

инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из LT α 3, TWEAK и LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0037] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0038] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0039] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального

фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0040] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из CD40L, TWEAK и LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0041] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0042] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации CD40L или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0043] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора

апоптоза (TNFRSF12A), в частности TWEAK, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0044] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) или агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0045] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0046] В частном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0047] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинации агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и средства на основе

IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α , IFN β , IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту изобретение относится к применению указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0048] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0049] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0050] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α , IFN β , IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0051] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции,

вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha3$, агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $IFN\lambda$, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в

лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0052] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha3$, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $IFN\lambda$, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена

указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0053] Согласно частному варианту осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из $LT\alpha3$, TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $IFN\lambda$, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0054] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha3$, агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза

опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена

5 указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой

10 HBV, у субъекта.

[0055] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3) и агониста

15 рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для

20 применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0056] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза

30 опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или

35 снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0057] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из LT α 3, TWEAK и LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его

45 функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у

субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

5 [0058] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для 10 применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

20 [0059] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов 25 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

35 [0060] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения 40 выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного

или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0061] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0062] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0063] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0064] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза

опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена

5 указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой

10 HBV, у субъекта.

[0065] Согласно частному варианту осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из LT α 3, TWEAK и LIGHT, или его функционального фрагмента и

15 средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у

20 субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0066] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40

30 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более

35 симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0067] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента

40 и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или

снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой

5 HBV, у субъекта.

[0068] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14),

10 агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения

выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов

15 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного

20 или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0069] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и средства

25 на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у

30 субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0070] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки 40 (CD40, TNFRSF5) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения

35 выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов

40 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного

45 или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0071] Согласно частному варианту осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L или его функционального

фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0072] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), в частности, TWEAK, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0073] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0074] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0075] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции,

вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0076] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN λ , выбранного из группы, состоящей из IL-28 и IL-29, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0077] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту CD40L или его функционального фрагмента и средства на основе IFN λ , выбранного из группы, состоящей из IL-28 и IL-29, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0078] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), в частности TWEAK, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN λ , выбранного из группы, состоящей из IL-28 и IL-29, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой

HBV, у субъекта.

[0079] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN λ , выбранного из группы, состоящей из IL-28 и IL-29, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0080] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту агониста рецептора LT β (TNFRSF3), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN λ , выбранного из группы, состоящей из IL-28 и IL-29, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0081] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и средства на основе IFN λ , выбранного из группы, состоящей из IL-28 и IL-29, или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0082] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) или его функционального фрагмента и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного

средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0083] Согласно частному варианту осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L или его функционального фрагмента и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0084] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), в частности TWEAK, или его функционального фрагмента и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0085] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0086] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0087] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), в частности LIGHT, или его функционального фрагмента и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0088] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT α 3 или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0089] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LT α 3 или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0090] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT α 3 или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0091] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LT α 3 или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0092] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0093] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации TWEAK или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0094] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0095] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации TWEAK или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ ,
 5 или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено
 10 применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0096] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) или агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β ,
 15 или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции,
 20 вызываемой HBV, у субъекта.

[0097] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы,
 30 состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту
 35 представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[0098] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции,
 40 вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения

выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00099] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LIGHT или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00100] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) или агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00101] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00102] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения

лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00103] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LIGHT или его функционального фрагмента и средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00104] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, и связанных с HBV симптомов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, и введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей средство на основе IFN или его функциональный фрагмент, для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00105] В другом аспекте представлен агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент для применения в лечении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта в комбинации со средством на основе IFN или его функциональным фрагментом. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00106] В другом аспекте представлено средство на основе IFN или его функциональный фрагмент для применения в лечении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта в комбинации с агонистом TNFRSF или его функциональным фрагментом. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00107] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и (ii) по меньшей мере одного средства на основе IFN или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00108] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного

агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN I типа, IFN II типа и IFN III типа, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00109] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста LT β (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN I типа, IFN II типа и IFN III типа, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00110] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN I типа, IFN II типа и IFN III типа, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00111] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из LT α 3, TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN I типа, IFN II типа и IFN III типа, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00112] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α , IFN β , IFN γ и IFN λ ,

или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00113] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $IFN\lambda$, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00114] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\alpha 3$, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $IFN\lambda$, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00115] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из $LT\alpha 3$, TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $IFN\lambda$, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00116] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$ и $IFN\lambda$, или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00117] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора

LT β (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α , IFN β , IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00118] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α , IFN β , IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00119] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α , IFN β , IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00120] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00121] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00122] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00123] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из LT α 3, TWEAK и LIGHT, или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00124] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00125] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00126] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или

для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00127] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN α и IFN β , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00128] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00129] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста рецептора LT β (TNFRSF3) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00130] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3, агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00131] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из LT α 3, TWEAK и LIGHT, или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения

выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00132] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00133] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста рецептора LT β (TNFRSF3), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00134] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5), или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00135] В частном варианте осуществления представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF, выбранного из группы, состоящей из TWEAK, LIGHT и CD40L, или его функционального фрагмента и (ii) средства на основе IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN γ и IFN λ , или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV. Согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00136] В другом аспекте представлена комбинация (i) по меньшей мере одного агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и (ii) по меньшей мере средства на основе IFN или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, путем снижения количества прегеномной РНК HBV в инфицированной HBV клетке. Согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции,

вызываемой HBV, у субъекта.

[00137] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его функционального фрагмента для снижения

выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. [00138] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения или в комбинации с любым другим вариантом осуществления настоящего изобретения транскрипцию ковалентно замкнутой кольцевой (ccc) ДНК, в ходе которой образуется прегеномная (pg) РНК, ингибируют в инфицированных клетках субъекта.

[00139] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения или в комбинации с любым другим вариантом осуществления настоящего изобретения комбинация агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его функционального фрагмента синергически ингибирует транскрипцию pgRNA в инфицированных клетках субъекта.

[00140] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения или в комбинации с любым другим вариантом осуществления настоящего изобретения ингибируют высвобождение е-антигена вируса гепатита В (HBeAg) из инфицированных HBV клеток у субъекта.

[00141] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения или в комбинации с любым другим вариантом осуществления настоящего изобретения комбинация агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его функционального фрагмента синергически ингибирует высвобождение HBeAg из инфицированных клеток.

[00142] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения или в комбинации с любым другим вариантом осуществления настоящего изобретения комбинация агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его функционального фрагмента стимулирует путь IFN у субъекта.

[00143] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения у субъекта повышается уровень биомаркера пути IFN, где указанный биомаркер выбран из группы, состоящей из хемокина-9 с мотивом C-X-C (CXCL9), хемокина-10 с мотивом C-X-C (CXCL10) и хемокина-11 с мотивом C-X-C (CXCL11).

[00144] В частном варианте осуществления комбинация агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его функционального фрагмента синергически повышает уровень биомаркера пути IFN у субъекта.

[00145] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения биомаркер представляет собой хемокин-10 с мотивом C-X-C (CXCL10).

[00146] В частном варианте осуществления комбинация агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его функционального фрагмента синергически повышает уровень биомаркера CXCL10 у субъекта.

[00147] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения комбинация агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его функционального фрагмента синергически стимулирует высвобождение CXCL10 у субъекта.

[00148] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения инфицированные клетки представляют собой гепатоциты.

[00149] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF выбран из группы, состоящей из агониста рецептора LT α 3 (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14) (например, LT α 3), агониста рецептора LT β (TNFRSF3) (например, LIGHT или LT β), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (например, LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза

опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (например, CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7) (например, CD70), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста 4-1BB (CD137, TNFRSF9), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4).

[00150] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF выбран из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 ($LT\alpha 3$) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14), агониста рецептора лимфотоксина-бета $LT\beta$ (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста 4-1BB (CD137, TNFRSF9), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4).

[00151] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF выбран из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 ($LT\alpha 3$) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14) (например, $LT\alpha 3$), агониста рецептора лимфотоксина-бета $LT\beta$ (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (например, LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (например, CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7) (например, CD70), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4).

[00152] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF выбран из группы, состоящей из агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 ($LT\alpha 3$) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14), агониста рецептора лимфотоксина-бета $LT\beta$ (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4).

[00153] Агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент в соответствии с настоящим изобретением могут быть представлены в виде слитого белка, содержащего указанный агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент.

[00154] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF представляет собой агонист CD40, выбранный из группы, состоящей из лиганда CD40 (CD40L) или его функционального фрагмента, агонистического антитела к CD40 или его антигенсвязывающего фрагмента и слитого белка, содержащего лиганд CD40 или его функциональный фрагмент.

[00155] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF содержит TWEAK или его функциональный фрагмент или состоит из

них. В частности, агонист TNFRSF представляет собой слитый белок, содержащий TWEAK или его функциональный фрагмент.

[00156] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF содержит LIGHT или его функциональный фрагмент или состоит из них. В частности, агонист TNFRSF представляет собой слитый белок, содержащий LIGHT или его функциональный фрагмент.

[00157] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF содержит CD40L или его функциональный фрагмент или состоит из них. В частности, агонист TNFRSF представляет собой слитый белок, содержащий CD40L или его функциональный фрагмент.

[00158] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения CD40L представляет собой гексамерный CD40L или тримерный CD40L.

[00159] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения слитый белок представляет собой бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок, содержащий агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или его функциональный фрагмент и линкер.

[00160] Согласно частному варианту осуществления агонист TNFRSF или его функционального фрагмента и средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представлены в виде бифункционального иммуностимулирующего слитого белка, содержащего указанный агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или его функциональный фрагмент и линкер.

[00161] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей из IFN I типа, IFN II типа и IFN III типа.

[00162] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN α , IFN β , IFN γ или IFN λ .

[00163] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN β или IFN γ .

[00164] Согласно частному варианту осуществления средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представлены в виде слитого белка, содержащего указанное средство на основе IFN или его функциональный фрагмент.

[00165] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN β . В частности, IFN β представлен в виде слитого белка, содержащего IFN β или его функциональный фрагмент.

[00166] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN α . В частности, IFN α представлен в виде слитого белка, содержащего IFN α или его функциональный фрагмент.

[00167] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN λ . В частности, IFN λ представлен в виде слитого белка, содержащего IFN λ или его функциональный фрагмент.

[00168] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN γ . В частности, IFN γ представлен в виде слитого белка, содержащего IFN γ или его

функциональный фрагмент.

[00169] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN представлено в виде слитого белка.

5 [00170] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения слитый белок представляет собой бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок.

[00171] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок дополнительно содержит агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент.

10 [00172] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей из CD40L, LT α 3, LIGHT и/или TWEAK.

[00173] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей
15 из CD40L, LIGHT и/или TWEAK.

[00174] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF представляет собой полипептид, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 [00175] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения полипептид, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представляющие собой TNFRSF, вводятся непосредственно субъекту.

[00176] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения полипептид, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представляющие собой TNFRSF, представлены в виде бифункционального иммуностимулирующего слитого
25 белка.

[00177] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения полипептид, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представляющие собой TNFRSF, экспрессируются с полинуклеотида, вводимого субъекту.

30 [00178] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент вводятся непосредственно субъекту.

[00179] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент представлены в виде бифункционального иммуностимулирующего слитого белка.

35 [00180] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения средство на основе IFN или его функциональный фрагмент экспрессируются с полинуклеотида, вводимого субъекту.

[00181] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации (i)
40 агониста рецептора лимфотоксина-альфа-3 (LT α 3) (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14), агониста рецептора лимфотоксина-бета (LT β) (TNFRSF3) (например, LIGHT или LT β), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (LIGHT), агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста
45 фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) (CD40L), агониста CD27 (TNFRSF7) (CD70), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста 4-1BB (CD137, TNFRSF9), агониста рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4) и (ii) средства на основе IFN

[00193] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LTα3, LIGHT и/или TWEAK и IFNγ или его функционального фрагмента для снижения

5 [00194] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L и IFNγ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

10 [00195] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста TNFRSF и IFNλ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

15 [00196] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LTα3, LIGHT и/или TWEAK и IFNλ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00197] В другом аспекте представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L и IFNλ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или

20 более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.
[00198] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей агонист TNFRSF; и введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей средство на основе IFN или его функциональный фрагмент, для снижения выраженности одного или более симптомов

25 инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.
[00199] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения фармацевтические композиции вводят последовательно.

30 [00200] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения фармацевтические композиции вводят одновременно.

[00201] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF и средство на основе IFN или его функциональный фрагмент вводят в одной фармацевтической композиции.

35 [00202] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения агонист TNFRSF и средство на основе IFN или его функциональный фрагмент содержатся в отдельных фармацевтических композициях.

[00203] В другом аспекте настоящего изобретения представлен агонист TNFRSF для применения в лечении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта в комбинации со средством на основе IFN или его функциональным

40 фрагментом.
[00204] В другом аспекте настоящего изобретения представлено средство на основе IFN или его функциональный фрагмент для применения в лечении одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта в комбинации с агонистом TNFRSF.

45 [00205] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) и IFNα или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту

представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00206] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L и IFN α или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00207] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00208] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00209] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) и INF γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции,

вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

5 [00210] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) и IL28
или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более
симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту
10 осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

15 [00211] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L и IL28 или его функционального фрагмента для снижения
выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.
Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация
для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности
20 одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

25 [00212] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста фактора кластера дифференцировки-40 (CD40, TNFRSF5) и IL29
или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более
симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту
30 осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного
35 или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00213] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации CD40L и IL29 или его функционального фрагмента для снижения
выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.
40 Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/
45 или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00214] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение

субъекту комбинации агониста рецептора $LT\alpha 3$ и $IFN\alpha$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения

5 выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

10 [00215] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации $LT\alpha 3$ и $IFN\alpha$ или его функционального фрагмента для снижения

15 выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности

20 одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой

20 HBV, у субъекта.

[00216] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и $IFN\alpha$ или его функционального фрагмента для

25 снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности

30 одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения

30 выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00217] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации TWEAK и $IFN\alpha$ или его функционального фрагмента для снижения

35 выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности

40 одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения

40 выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00218] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3) или агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и $IFN\alpha$ или его функционального

45 фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная

комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00219] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3) и $IFN\alpha$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00220] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и $IFN\alpha$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00221] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LIGHT и $IFN\alpha$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00222] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора $LT\alpha 3$ и $IFN\beta$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или

или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00223] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LT α 3 и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00224] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00225] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации TWEAK и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00226] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) или агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00227] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции,

вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3) и $IFN\beta$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00228] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и $IFN\beta$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00229] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LIGHT и $IFN\beta$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00230] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора $LT\alpha 3$ и $IFN\gamma$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00231] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации $LT\alpha 3$ и $IFN\gamma$ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация

для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00232] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00233] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации TWEAK и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00234] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) или агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00235] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста рецептора LT β (TNFRSF3) и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации

для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00236] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта

[00237] В частном варианте осуществления представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации LIGHT и IFN γ или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному варианту осуществления представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному варианту осуществления представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00238] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации Ig-TWEAK и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00239] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации Ig-CD40L и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00240] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинации Ig-LT α 3 и IFN β или его функционального фрагмента для снижения

выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному

5 аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00241] В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения инфекции, вызываемой HBV, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение

10 субъекту комбинации Ig-LIGHT и IFN β или его функционального фрагмента для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. Согласно указанному аспекту представлена указанная комбинация для применения в лечении инфекции, вызываемой HBV, и/или снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта. При этом согласно указанному

15 аспекту представлено применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызываемой HBV, и/или для снижения выраженности одного или более симптомов инфекции, вызываемой HBV, у субъекта.

[00242] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая агонист TNFRSF и IFN II типа, функциональный фрагмент

20 IFN II типа, IFN III типа или функциональный фрагмент IFN III типа.

[00243] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая агонист TNFRSF и IFN I типа или функциональный фрагмент IFN I типа.

[00244] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая LT α 3, LIGHT и/или TWEAK и средство на основе IFN или его функциональный фрагмент.

25

[00245] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая агонист TNFRSF и IFN α или его функциональный фрагмент.

[00246] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая LT α 3, LIGHT и/или TWEAK и IFN α или его функциональный

30 фрагмент.

[00247] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая CD40L и IFN α или его функциональный фрагмент.

[00248] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая агонист TNFRSF и IFN β или его функциональный фрагмент.

35

[00249] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая LT α 3, LIGHT и/или TWEAK и IFN β или его функциональный фрагмент.

[00250] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая CD40L и IFN β или его функциональный фрагмент.

40

[00251] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая агонист TNFRSF и IFN γ или его функциональный фрагмент.

[00252] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая LT α 3, LIGHT и/или TWEAK и IFN γ или его функциональный

45 фрагмент.

[00253] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая CD40L и IFN γ или его функциональный фрагмент.

[00254] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая

композиция, содержащая агонист TNFRSF и IFN λ или его функциональный фрагмент.

[00255] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая LT α 3, LIGHT и/или TWEAK и IFN λ или его функциональный фрагмент.

5 [00256] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая CD40L и IFN λ или его функциональный фрагмент.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00257] Вышеизложенные и другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут в большей степени понятны из следующего подробного описания иллюстративных вариантов осуществления во взаимосвязи с прилагаемыми графическими материалами.

[00258] На **фиг. 1А - фиг. 1В** представлено графическое отображение синергического снижения уровня высвобождения е-антигена гепатита В (HBeAg) при использовании комбинации интерферона бета (IFN β) и лиганда кластера дифференцировки 40 (CD40L) или комбинации интерферона альфа (IFN α) и лиганда кластера дифференцировки 40 (CD40L) в первичных гепатоцитах человека, инфицированных вирусом гепатита В (HBV). Первичные гепатоциты человека анализировали через 8 дней после инфицирования и обрабатывали с помощью IFN α , IFN β и/или CD40L на день 2 и день 6. IFN α , 1000 Ед.; IFN β , 100 Ед.; CD40L, 150 нг/мл. На **фиг. 1А** схематично изображена хронологическая последовательность эксперимента. На **фиг. 1В** графически показаны уровни Hbe Ag при использовании различных средств.

[00259] На **фиг. 2А - фиг. 2В** показано влияние IFN β и CD40L на транскрипцию замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) с образованием прегеномной РНК (pgRNA) в первичных гепатоцитах, инфицированных HBV. На **фиг. 2А** схематично изображен план анализа. На **фиг. 2В** графически показано, что кратковременной стимуляции было достаточно для значительного снижения уровня транскрипции pgRNA.

На **фиг. 3А - фиг. 3В** показано влияние IFN β и CD40L на пути передачи сигналов.

[00260] На **фиг. 3А** представлено графическое отображение высвобождения CXCL10 в пути IFN, демонстрирующее, что комбинация IFN β и CD40L обеспечивает синергическое усиление пути IFN. На **фиг. 3В** представлено графическое отображение высвобождения IL8 в воспалительном пути, демонстрирующее, что IFN β и CD40L не обеспечивают синергического усиления воспалительного пути.

[00261] На **фиг. 4А - фиг. 4В** показаны эффекты различных типов IFN в отношении уровня высвобождения CXCL10. На **фиг. 4А** представлено графическое отображение эффектов разных представителей семейства TNF в комбинации с разными типами IFN. На **фиг. 4В** представлено графическое отображение синергического эффекта

стимуляции гепатоцитов с помощью CD40L и интерферонов типа III (IL28 и IL29). [00262] На **фиг. 5** представлено графическое отображение синергических эффектов, опосредованных различными агонистами CD40 в комбинации с IFN β , в отношении уровня высвобождения CXCL10. В частности, на **фиг. 5** показаны эффекты гексамерного CD40L (hCD40L), тримерного CD40L (tCD40L) и агонистического антитела к CD40 (α -CD40) в отношении уровня высвобождения CXCL10.

[00263] На **фиг. 6А - фиг. 6В** представлено графическое отображение силы синергических эффектов CD40L в комбинации с IFN β . На **фиг. 6А** показаны эффекты CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня высвобождения CXCL10; точки, отмеченные штрихами, представляют точки насыщения. На **фиг. 6В** показан эффект CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня высвобождения IL8.

[00264] На **фиг. 7А - фиг. 7F** представлено графическое отображение синергических эффектов CD40L в комбинации с IFN β , измеренные с помощью транскриптомного

анализа в выбранные моменты времени. Они выражены в количестве фрагментов на тысячу оснований экзона на миллион картированных фрагментов (FPKM). На **фиг. 7А** показаны эффекты CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня экспрессии мРНК CXCL10. На **фиг. 7В** показаны эффекты CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня экспрессии мРНК CXCL8/IL8. На **фиг. 7С** показаны эффекты CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня экспрессии мРНК CXCL9. На **фиг. 7Д** показаны эффекты CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня экспрессии мРНК CXCL11. На **фиг. 7Е** показаны эффекты CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня экспрессии мРНК CXCL3. На **фиг. 7F** показаны эффекты CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня экспрессии мРНК CCL20.

[00265] На **фиг. 8** представлено графическое отображение синергических эффектов CD40L в комбинации с IFN β в отношении уровня высвобождения CXCL10 из первичных гепатоцитов человека. Высвобождение CXCL10 анализировали на день 3 и день 7 после стимуляции первичных гепатоцитов человека (PHH), инфицированных или не инфицированных HBV.

[00266] На **фиг. 9А - фиг. 9В** представлено графическое отображение синергических эффектов Ig-Tweak (**фиг. 9А**) и Ig-LIGHT (**фиг. 9В**) в комбинации с IFN β в отношении уровня высвобождения CXCL10 в гепатоцитах (клетки HeparG). На **фиг. 9С - фиг. 9D** представлено графическое отображение функционального эффекта Ig-Tweak (**фиг. 9С**) и Ig-LIGHT (**фиг. 9D**) в отношении пути NF κ B в клетках A549. На **фиг. 9Е - фиг. 9F** представлено графическое отображение усиления IFN β -индуцированного противовирусного эффекта за счет Ig-Tweak (**фиг. 9Е**) и Ig-LIGHT (**фиг. 9F**) в комбинации с IFN β (интерфероном бета) в первичных гепатоцитах, инфицированных HBV. NS: без стимуляции; NT: без обработки.

[00267] На **фиг. 10А - фиг. 10В** представлено графическое отображение репортерного анализа эффекта трех молекул Duokine в отношении активации опосредованного CD40L пути NF κ B (**фиг. 10А**) и опосредованного IFN типа I пути JAK/STAT (**фиг. 10В**). Молекулы Duokine включают продукт слияния IFN β -Fc IgG1-CD40L (IFN β -Ig-CD40L), продукт слияния IFN β -CD40L с простым линкером (IFN β -CD40L), и продукт слияния IFN β -лейциновая застежка (LZ)-CD40L (IFN β -LZ-CD40L).

[00268] На **фиг. 11А - фиг. 11В** представлено графическое отображение эффекта молекул Duokine в отношении уровня высвобождения CXCL10 из гепатоцитов (клеток HeparG). На **фиг. 11А** показаны эффекты трех разных молекул Duokine по отдельности в отношении уровня высвобождения CXCL10. На **фиг. 11В** показан эффект молекулы Duokine в комбинации с антагонистическим антителом к CD40L.

[00269] На **фиг. 12** представлено графическое отображение эффекта молекул Duokine в отношении уровня высвобождения CXCL10 из гепатоцитов (клеток HeparG). Молекула Duokine представляет собой продукт слияния IFN β -Fc IgG1-Tweak (IFN β -Ig-Tweak). Vvide: пустой вектор.

[00270] На **фиг. 13** представлено графическое отображение эффекта молекул Duokine в отношении уровня высвобождения CXCL10 из гепатоцитов. Молекулы Duokine включают продукт слияния IFN β -Fc IgG1-Light (IFN β -Ig-Light), и продукт слияния IFN β -лейциновая застежка (LZ)-Light (IFN β -LZ-Light). Vvide: пустой вектор.

[00271] На **фиг. 14А - фиг. 14В** представлено графическое отображение персистенции вирусемии и вирусных антигенов в различные моменты времени вплоть до 49 дней после инъекции аденоассоциированного вируса (AAV)/HBV у мышей. На **фиг. 14А** показаны уровни ДНК HBV в сыворотке крови. На **фиг. 14В** показаны уровни антигена HBV в сыворотке крови.

[00272] На **фиг. 15** изображено образование ссcDNA в модели AAV/HBV.

[00273] На **фиг. 16** представлено графическое отображение синергических эффектов mCD40L в комбинации с mIFN β в отношении уровня высвобождения CXCL10 в мышинной модели *in vivo*. "MIX-mCD40L": комбинация mIFNb и mCD40L.

5 [00274] На **фиг. 17A** представлено графическое отображение влияния рекомбинантного мышинового mIFNb-Fc-mIgG1 на путь интерферона с применением репортерных в отношении IFN клеток RAW-Dual. На **фиг. 17B** представлено графическое отображение влияния рекомбинантного мышинового Fc-mIgG1-mCD40L на CD40-индуцированный путь NFkB в репортерных клетках HEK-CD40. На **фиг. 17C** представлено графическое
10 отображение измеренной с помощью ELISA дозы mIFNb-Fc-mIgG1 в сыворотке крови мышей, которым вводили 0,84 мкг рекомбинантного белка. На **фиг. 17D** представлено графическое отображение дозы Fc-mIgG1-mCD40L в сыворотке крови, пробы которой были отобраны в разные моменты времени после введения мышам 30 мкг рекомбинантного белка.

15 [00275] На **фиг. 18** показаны уровни противовирусной активности мышинового слитого белка, содержащего интерферон бета (mIFNb-Fc-mIgG1), и мышинового слитого белка, содержащего CD40L (Fc-mIgG1-mCD40L), отдельно или в комбинации на мышинной модели, трансдуцированной AAV/HBV. Показаны дизайн исследования и исследуемые группы (**фиг. 18A**), а также параметры, касающиеся вируса, в каждый момент отбора
20 проб. Вирусный белок HBe-Ag в периферической крови (**фиг. 18B**), виремия: уровень ДНК HBV в периферической крови (**фиг. 18C**) и уровень ДНК HBV в печени (**фиг. 18D**) выражены в виде отдельных значений со средним значением +/- SEM. Уровень pgRNA HBV в печени (**фиг. 18E**) выражен в виде отдельных данных кратности изменений со средним геометрическим значением.

25 [00276] На **фиг. 19A - фиг. 19C** представлено графическое отображение функционального влияния слитого белка IFNa-huIgG1-huCD40L на клетки HEK-Blue-CD40 (**фиг. 19A**), клетки HEK-Blue-IFNa/b (**фиг. 19B**) и на инфекцию первичных гепатоцитов, вызываемую HBV (высвобождение Hbe) (**фиг. 19C**). IFNa: интерферон альфа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

30 [00277] Настоящее изобретение частично основано на открытии комбинированной терапии, которая синергически ингибирует транскрипцию ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (сccDNA) вируса гепатита В (HBV) с образованием прегеномной РНК (pgRNA) в клетках, инфицированных HBV, синергически ингибирует высвобождение е-антигена вируса гепатита В (HBeAg) из клеток, инфицированных HBV, и синергически
35 усиливает путь IFN в неинфицированных и инфицированных HBV гепатоцитах, в частности в неинфицированных и инфицированных HBV первичных гепатоцитах человека. Предусмотрены виды комбинированной терапии, включающие введение агониста TNFRSF (например, агонистического антитела, направленного против представителя TNFRSF, растворимого агониста TNFRSF, включая без ограничения его
40 природный лиганд) или его функционального фрагмента и средства на основе интерферона (IFN) или его функционального фрагмента в клетку, инфицированную HBV, или субъекту, инфицированному HBV.

[00278] Настоящее изобретение может быть более легко понято в свете выбранных терминов, определенных ниже.

45 [00279] Используемый в настоящем описании термин "агонист TNFRSF" относится к соединению (например, белку, слитому белку, полипептиду, антителу, антигенсвязывающему фрагменту антитела и т. п.), которое активирует TNFRSF. Например, агонист TNFRSF может представлять собой агонистическое антитело,

направленное против представителя TNFRSF, растворимый агонист TNFRSF, включая без ограничения его природный лиганд или его функциональный фрагмент.

[00280] Используемый в настоящем описании термин "антитело" относится к молекулам иммуноглобулинов, содержащим четыре полипептидные цепи - две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, - соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимерам (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (обозначена аббревиатурой V_H или V_H) и константную область тяжелой цепи (C_H или C_H). Константная область тяжелой цепи содержит три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно V_L) и константную область легкой цепи (C_L или C_L). Константная область легкой цепи содержит один домен (CL1). Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на гиперпеременные области, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[00281] Используемый в настоящем описании термин "лиганд" относится к любому веществу, способному связывать другое вещество или быть связанным другим веществом. Лиганд может представлять собой пептид, полипептид, белок, аптамер, полисахарид, молекулу сахара, углевод, липид, олигонуклеотид, полинуклеотид, синтетическую молекулу, неорганическую молекулу, органическую молекулу и любую их комбинацию.

[00282] Используемый в настоящем описании термин "функциональный фрагмент" относится к фрагменту вещества, который сохраняет один или несколько видов функциональной активности исходного вещества. Например, функциональный фрагмент агониста TNFRSF относится к фрагменту агониста TNFRSF, который сохраняет функцию агониста TNFRSF, как описано в настоящем описании, например он активирует TNFRSF-мишень. Функциональный фрагмент интерферона относится к фрагменту интерферона, который сохраняет функцию IFN, как описано в настоящем описании, например он опосредует передачу сигналов пути IFN.

[00283] Используемый в настоящем описании термин "вирус гепатита В" или "HBV" относится к вирусу с двухцепочечной ДНК, вызывающему гепатит В, который принадлежит к семейству близкородственных ДНК-вирусов, называемых гепаднавирусами. Гепаднавирусы характеризуются сильным предпочтением в отношении инфицирования клеток печени, но небольшие количества гепаднавирусной ДНК можно обнаружить в почках, поджелудочной железе и моноклеарных клетках. Однако инфицирование этих участков не связано с развитием заболевания вне печени.

[00284] Вирион HBV, т. е. частица Дейна, состоит из внешней липидной оболочки и кора в виде икосаэдрического нуклеокапсида, состоящего из белка. Нуклеокапсид окружает вирусную ДНК и ДНК-полимеразу, которая обладает активностью обратной транскриптазы, подобно ретровирусам. Внешняя оболочка содержит интегральные белки, которые участвуют в связывании вирусами восприимчивых клеток и проникновении вирусов в восприимчивые клетки. Данный вирус представляет собой один из наименьших покрытых оболочкой вирусов животных с диаметром вириона 42 нм, но существуют плеоморфные формы, включая нитевидные и сферические тела без кора. Эти частицы не являются инфекционными и состоят из липидов и белков, которые образуют часть поверхности вириона, называемую поверхностным антигеном (HBsAg),

и продуцируются в избытке в течение жизненного цикла вируса. HBV содержит HBsAg, HBcAg (и его сплайс-вариант HBeAg), ДНК-полимеразу и Hbх. HBV представляет собой один из немногих известных вирусов, отличных от ретровирусов, которые используют обратную транскрипцию в качестве части своего процесса репликации.

5 [00285] Нуклеокапсид HBV содержит относительно небольшую и частично дуплексную кольцевую ДНК размером 3,2 т. о., вирусную полимеразу и коровый белок. Геном содержит всего четыре длинные открытые рамки считывания. Область pre-S-S (pre-surface-surface) генома кодирует три вирусных поверхностных антигена путем дифференциальной инициации трансляции на каждом из трех старт-кодонов в рамке считывания.

10 [00286] Наиболее многочисленный белок HBV представляет собой белок S размером 24 кДа (известный как HBsAg). Область pre-C-C (pre-core-core) кодирует HBcAg (коровый антиген HBV) и HBeAg (е-антиген HBV). HBeAg не требуется для репликации вируса и не играет роли в сборке вируса. Р-кодирующая область специфична для вирусной полимеразы, представляющей собой многофункциональный фермент, участвующий в синтезе ДНК и заключении РНК в капсид. Открытая рамка считывания X кодирует вирусный белок X (Hbх), который модулирует передачу сигналов в клетке-хозяине и может непосредственно или опосредованно влиять на экспрессию генов хозяина и вируса.

15 [00287] Считается, что жизненный цикл HBV начинается, когда вирус прикрепляется к мембране клетки-хозяина посредством белков оболочки. Было высказано предположение, что HBV связывается с рецептором на плазматической мембране, который преимущественно экспрессируется на гепатоцитах человека, посредством домена pre-S1 крупного белка оболочки в качестве начальной стадии в инфекции, вызываемой HBV. Однако природа рецептора остается спорной. Затем вирусная мембрана сливается с клеточной мембраной, и вирусный геном высвобождается в клетки.

20 [00288] Репликация HBV может регулироваться множеством факторов, включая гормоны, факторы роста и цитокины. После того, как вирусный геном достигает ядра, вирусная полимераза преобразует геном в виде частично двухцепочечной ДНК (dsDNA) в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (cccDNA). Эта ДНК транскрибируется с помощью РНК-полимеразы II хозяина, и полученная ДНК является матрицей для дальнейшего размножения прегеномной РНК и субгеномной РНК.

25 [00289] Прегеномная РНК является бифункциональной и служит как матрицей для синтеза вирусной ДНК, так и посредником для трансляции pre-C-C и Р. Субгеномные РНК функционируют исключительно для трансляции белка оболочки и белка X. Вся вирусная РНК транспортируется в цитоплазму, где ее трансляция приводит к образованию белков оболочки, коровых белков и полимеразы вируса, а также Hbх и HBcAg.

30 [00290] Коровые частицы HBV собираются в цитозоле, и во время этого процесса одна молекула прегеномной РНК включается в собирающийся кор вируса. Как только вирусная РНК заключается в капсид, начинается обратная транскрипция. Синтез двух цепей вирусной ДНК осуществляется последовательно. Первая цепь ДНК синтезируется из заключенной в капсид матрицы РНК; во время или после синтеза этой цепи матрица РНК разрушается, и продолжается синтез второй цепи ДНК с применением вновь созданной первой цепи ДНК в качестве матрицы. Некоторые коры, несущие зрелый геном, транспортируются обратно в ядро, где их вновь созданные ДНК-геномы могут быть преобразованы в cccDNA для поддержания стабильного внутриядерного пула транскрипционных матриц.

[00291] Белки поверхностного антигена HBV (HBsAg) первоначально синтезируются и полимеризуются в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме. Эти белки транспортируются в пост-ER и пре-Гольджи компартменты, где далее происходит почкование нуклеокапсида. Собранный вирион HBV и субвирусные частицы

5 транспортируются в комплекс Гольджи для дальнейшей модификации гликанов поверхностных белков, а затем секретируются из клетки-хозяина для завершения жизненного цикла.

[00292] В конкретных вариантах осуществления способы и композиции, описанные в настоящем описании, можно использовать для синергического ингибирования

10 высвобождения HBeAg из клеток, инфицированных HBV, и/или синергического усиления пути IFN в клетках, инфицированных HBV (например, гепатоцитах). Используемые в настоящем описании термины "синергически" и "синергический" относятся к эффекту, который опосредуется двумя или более компонентами (например, агонистом TNFRSF и IFN или его функциональным фрагментом), который превышает суммарный эффект

15 каждого компонента, используемого отдельно. Синергический эффект может быть больше, чем суммарный эффект компонентов по отдельности, на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% или больше..

[00293] В конкретных вариантах осуществления способы и композиции, описанные

20 в настоящем описании, можно использовать для лечения инфекции, вызываемой HBV. Используемые в настоящем описании термины "лечить инфекцию, вызываемую HBV" и "лечение инфекции, вызываемой HBV" относятся к одному или нескольким из следующего: (i) снижение вирусной нагрузки/титра вируса HBV (т. е. снижение количества инфекционных вирусных частиц на мл); (ii) снижение уровня транскрипции

25 cccDNA; (iii) снижение уровня прегеномной РНК в клетках; (iv) уменьшение выраженности одного или более нарушений, связанных с HBV; и (v) уменьшение выраженности одного или более симптомов, связанных с HBV, у субъекта.

[00294] В конкретных вариантах осуществления способы и композиции, описанные в настоящем описании, можно использовать для снижения вирусной нагрузки/титра

30 вируса HBV в клетке, инфицированной HBV. Вирусная нагрузка/титр вируса HBV могут быть снижены на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с необработанной клеткой, инфицированной HBV.

[00295] В конкретных вариантах осуществления способы и композиции, описанные

35 в настоящем описании, можно использовать для снижения уровня транскрипции cccDNA HBV в клетке, инфицированной HBV. Уровень транскрипции cccDNA может быть снижен на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с необработанной клеткой, инфицированной HBV.

[00296] В конкретных вариантах осуществления способы и композиции, описанные в настоящем описании, можно использовать для снижения уровня прегеномной РНК

40 HBV в клетке, инфицированной HBV. Уровни прегеномной РНК HBV могут быть снижены на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с необработанной

45 клеткой, инфицированной HBV.

[00297] Используемый в настоящем описании термин "нарушение, связанное с HBV" относится к нарушению, которое возникает в результате инфицирования субъекта HBV. Нарушения, связанные с HBV, включают без ограничения острый гепатит, хронический

гепатит, желтушный гепатит, фульминантный гепатит, субфульминантный гепатит, а также симптомы и/или осложнения, возникающие в результате любого из этих заболеваний.

[00298] Используемый в настоящем описании термин "симптом, связанный с HBV", "симптом инфекции, вызываемой HBV" или "осложнение, связанное с HBV" включает одно или несколько физических нарушений, связанных с инфекцией, вызываемой HBV. Симптомы и осложнения HBV включают без ограничения цирроз, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), мембранозный гломерулонефрит (MGN), смерть, острый некротизирующий васкулит (узелковый полиартериит), мембранозный гломерулонефрит, папулезный акродерматит детей (синдром Джаанотти-Крости), HBV-ассоциированную нефропатию (например, мембранозный гломерулонефрит), иммуноопосредованные гематологические нарушения (например, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, апластическую анемию), портальную гипертензию, асцит, энцефалопатию, желтуху, зуд, обесцвеченный стул, стеаторею, узелковый полиартериит, патологию клубочков, аномальные уровни АЛТ, аномальные уровни АСТ, аномальные уровни щелочной фосфатазы, повышенные уровни билирубина, анорексию, чувство общего недомогания, лихорадку, тошноту, рвоту и т. п.

[00299] Используемый в настоящем описании термин "средство на основе интерферона" или "IFN" относится к цитокину или его производному, которые обычно продуцируются и высвобождаются клетками в ответ на присутствие патогена или опухолевой клетки. IFN включают IFN типа I (например, IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ζ и IFN ω), IFN типа II (например, IFN γ) и IFN типа III (например, IFN λ 1, IFN λ 2 и IFN λ 3).

[00300] В соответствии с некоторыми иллюстративными вариантами осуществления в описанной в настоящем описании комбинированной терапии используется один или несколько из полноразмерных IFN, его модифицированных вариантов (например, химически модифицированный (например, пегилированный) вариант или мутеин) или его биологически активный фрагмент, который сохраняет один или несколько видов активности передачи сигналов полноразмерного IFN. В некоторых вариантах осуществления средство на основе IFN представляет собой средство на основе IFN человека.

[00301] В определенных вариантах осуществления в комбинированной терапии, описанной в настоящем описании, используется один или несколько из IFN α , фрагмента IFN α , IFN β , фрагмента IFN β , IFN γ , фрагмента IFN γ , IFN λ или фрагмента IFN λ .

[00302] В других иллюстративных вариантах осуществления в комбинированной терапии, описанной в настоящем описании, используется один или несколько из IFN α , фрагмента IFN α , IFN β , фрагмента IFN β , IFN γ , фрагмента IFN γ , IFN λ или фрагмента IFN λ , которые являются частью слитого белка, такого как, например, бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок (например, молекула Duokine, представляющая собой агонист TNFRSF/IFN). В еще других иллюстративных вариантах осуществления в комбинированной терапии, описанной в настоящем описании, используется один или несколько из IFN α , фрагмента IFN α , IFN β , фрагмента IFN β , IFN γ , фрагмента IFN γ , IFN λ или фрагмента IFN λ , которые экспрессируются последовательностью нуклеиновой кислоты.

[00303] В определенных вариантах осуществления уровень экспрессии одного или более биомаркеров пути передачи сигналов IFN изменяется, то есть повышается или понижается в клетке, инфицированной HBV, обработанной с помощью комбинированной терапии, описанной в настоящем описании (например, комбинации

агониста TNFRSF и средства на основе IFN или его фрагмента). Согласно определенным иллюстративным вариантам осуществления уровень экспрессии одного или более биомаркеров пути IFN повышается в клетке, инфицированной HBV, обработанной с помощью комбинированной терапии, описанной в настоящем описании (например,

комбинации агониста TNFRSF или его фрагмента и IFN или его фрагмента).

[00304] Согласно определенным вариантам осуществления, подходящий биомаркер пути IFN, представленный в настоящем описании, представляет собой хемокин, например хемокин C-X-C, выбранный из группы, состоящей из CXCL9, CXCL10 и CXCL11. В определенных иллюстративных вариантах осуществления подходящим биомаркером, индуцируемым путем IFN, является CXCL9, CXCL10 и/или CXCL11, а также стимулируемый интерфероном ген ISG20.

[00305] Используемый в настоящем описании термин представитель суперсемейства факторов некроза опухоли (лигандов) (или TNFSF) относится к белку, принадлежащему к суперсемейству белковых лигандов, которые имеют общий отличительный внеклеточный домен гомологии TNF (THD) (Bremer ISRN Oncology (2013), ID статьи 371854, 25 страниц, онлайн-доступ: [dx.doi.org/10.1155/2013/371854](https://doi.org/10.1155/2013/371854)). THD вызывает образование нековалентных гомотримеров. Лиганды TNF обычно экспрессируются в виде трансмембранных белков типа II, но большинство из них может подвергаться протеолитическому процессингу с образованием растворимого лиганда. Лиганды TNF осуществляют свою биологическую функцию посредством связывания с представителями TNFRSF и их активации. TNFRSF обычно экспрессируются в виде тримерных трансмембранных белков типа I и содержат от одного до шести богатых цистеином доменов (CRD) в их внеклеточном домене. Важной функцией суперсемейства TNF является обеспечение костимулирующих сигналов на отдельных стадиях иммунного ответа. Некоторые лиганды обладают способностью связывать и активировать различные рецепторы (например, LT α 3, который связывает и активирует TNFRSF1A, TNFRSF1B и TNFRSF14, и LIGHT (TNFSF14), который связывает и активирует TNFRSF3 и TNFRSF14). Иллюстративные представители семейства генов TNFSF приведены ниже в таблице 1, полученной от Комитета по номенклатуре генов HUGO (HGNC) (см. Gray et al. Nucleic Acids Res. 43: D1079-1085 (2015); база данных HGNC, Комитет по номенклатуре генов HUGO (HGNC), станция EMBL - Хинкстон, Европейский институт биоинформатики, Wellcome Trust Genome Campus, Хинкстон, Кембриджшир, CB10 1SD, Великобритания www.genenames.org). "Утвержденный символ" обозначает символ HGNC, применяемый к определенному гену, а "утвержденное название" соответствует полному написанию гена. "Предыдущие символы" обозначают любой предыдущий символ, используемый HGNC для обозначения определенного гена. "Синонимы" относятся к альтернативным синонимичным названиям конкретного гена.

[00306] **Таблица 1.** Иллюстративные представители семейства генов TNFSF.

Утвержденный символ	Утвержденное название	Предыдущие символы	Синонимы
TNF	Фактор некроза опухоли	TNFA	TNFSF2, DIF, TNF α
LTA	Лимфотоксин альфа	TNFB	LT, TNFSF1
LTB	Лимфотоксин бета	TNFC	TNFSF3, p33
TNFSF4	Представитель суперсемейства TNF ₄	TXGP1	OX-40L, gp34, CD252
CD40LG	Лиганд CD40	TNFSF5, HIGM1, IMD3	CD40L, TRAP, gp39, hCD40L, CD154
FASLG	Лиганд Fas	TNFSF6, APT1LG1	FasL, CD178
CD70	Молекула CD70	TNFSF7, CD27L	CD27L
TNFSF8	Представитель суперсемейства TNF ₈		CD153

5	TNFSF9	Представитель суперсемейства TNF 9		4-1BB-L
	TNFSF10	Представитель суперсемейства TNF 10		TRAIL, Apo-2L, TL2, CD253
	TNFSF11	Представитель суперсемейства TNF 11		TRANCE, RANKL, OPGL, ODF, CD254
	TNFSF12	Представитель суперсемейства TNF 12		TWEAK, DR3LG, APO3L
	TNFSF13	Представитель суперсемейства TNF 13		APRIL, CD256
10	TNFSF13B	Представитель суперсемейства TNF 13B	TNFSF20	BAFF, THANK, BLYS, TALL-1, TALL1, CD257
	TNFSF14	Представитель суперсемейства TNF 14		LIGHT, LT γ , HVEM-L, CD258
	TNFSF15	Представитель суперсемейства TNF 15		TL1, VEGI, TL1A, VEGI192A, MGC129934, MGC129935
	TNFSF18	Представитель суперсемейства TNF 18		AITRL, TL6, hGITRL
15	EDA	Эктодисплазин А	ED1, EDA2, ODT1	EDA1, XLHED, HED, XHED, ED1-A1, ED1-A2, EDA-A1, EDA- A2

[00307] Таблица 2. Иллюстративные представители семейства генов TNFRSF.

Утвержденный символ	Утвержденное название	Предыдущие символы	Синонимы
EDAR	Рецептор эктодисплазина А	ED3, DL	ED5, EDA3, Edar, ED1R, EDA1R
20	TNFRSF1A	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 1A	TNF-R, TNFAR, TNFR60, TNF-R-I, CD120a, TNF-R55
	TNFRSF1B	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 1B	TNFRB, TNFR80, TNF-R75, TNF-R-II, p75, CD120b
	LBTR	Рецептор лимфотоксина бета	TNF-R-III, TNFCR, TNFRSF3, TNFR2- RP, TNFR-RP
25	TNFRSF4	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 4	ACT35, OX40, CD134
	CD40	Молекула CD40	p50, Bp50
	FAS	Рецептор смерти, расположенный на поверхности клеток, Fas	CD95, APO-1
30	TNFRSF6b	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 6b	DcR3, DCR3, TR6, M68
	CD27	Молекула CD27	S152, Tp55
	TNFRSF8	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 8	CD30, D1S166E
	TNFRSF9	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 9	ILA
35	TNFRSF10a	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 10a	DR4, Apo2, TRAILR-1, CD261, TRAILR1
	TNFRSF10b	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 10b	DR5, KILLER, TRICK2A, TRAIL-R2, TRICKB, CD262, TRAILR2
	TNFRSF10c	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 10c	DcR1, TRAILR3, LIT, TRID, CD263
	TNFRSF10d	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 10d	DcR2, TRUNDD, TRAILR4, CD264
40	TNFRSF11a	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 11a	PDB2, LOH18CR1
	TNFRSF11b	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 11b	OPG
	TNFRSF12A	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 12A	FN14, TweakR, CD266
45	TNFRSF13B	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 13B	TACI, CD267, IGAD2
	TNFRSF13C	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 13C	BAFFR, CD268
	TNFRSF14	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 14	HVEM, ATAR, TR2, LIGHTR, HVEA, CD270
	NGFR	Рецептор фактора роста нервов	TNFRSF16, p75NTR, CD271
	TNFRSF17	Представитель суперсемейства рецепто- ров TNF 17	BCMA
			BCM, CD269, TNFRSF13A

TNFRSF18	Представитель суперсемейства рецепторов TNF 18		AITR, GITR, CD357
TNFRSF19	Представитель суперсемейства рецепторов TNF 19		TAJ-alpha, TROY, TAJ, TRADE
RELT	RELT, рецептор TNF	TNFRSF19L	FLJ14993
TNFRSF21	Представитель суперсемейства рецепторов TNF 21		DR6, CD358
TNFRSF25	Представитель суперсемейства рецепторов TNF 25	TNFRSF12	DR3, TRAMP, WSL-1, LARD, WSL-LR, DDR3, TR3, APO-3
EDA2R	Рецептор эктодисплазина A2		XEDAR, EDAA2R, EDA-A2R, TNFRSF27

[00308] Используемый в настоящем описании термин "агонист TNFRSF" относится к соединению (например, белку, слитому белку, полипептиду, антителу, антигенсвязывающему фрагменту антитела и т. п.), которое активирует TNFRSF, например TNFRSF, перечисленным в таблице 2. Таблица 2 получена от HGNC, как и таблица 1 выше. Например, агонист TNFRSF может представлять собой агонистическое антитело, направленное против представителя TNFRSF, растворимый агонист TNFRSF, включая без ограничения его природный лиганд или его функциональный фрагмент.

[00309] В определенных иллюстративных вариантах осуществления агонист TNFRSF включает без ограничения агонисты рецепторов $LT\alpha 3$ (TNFRSF1A, TNFRSF1B или TNFRSF14), агониста рецептора $LT\beta$ (TNFRSF3) (например, LIGHT или $LT\beta$), агониста медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM или TNFRSF14) (LIGHT), агониста подобного фактору некроза опухоли слабого индуктора апоптоза (TNFRSF12A) (например, TWEAK, также известного как TNFSF12), агониста фактора кластера дифференцировки 40 (CD40, TNFRSF5) (CD40L), агониста CD27 (CD70) (TNFRSF7), агониста CD30 (TNFRSF8), агониста 4-1BB (CD137, TNFRSF9), агониста активатора рецептора ядерного фактора κB (RANK, TNFRSF11A), агониста Troy (TNFRSF19) и агониста рецептора OX40 (TNFRSF4).

[00310] В соответствии с определенными иллюстративными вариантами осуществления в описанной в настоящем описании комбинированной терапии используют одно или несколько из агонистических антител, направленных против рецептора TNF, растворимого агониста TNFRSF, включая без исключения его природный лиганд или модифицированный вариант (например, мутеин), или биологически активного фрагмента любого из них, который сохраняет один или несколько видов активности передачи сигналов полноразмерного или растворимого агониста TNFRSF.

[00311] В определенных вариантах осуществления в описанной в настоящем описании комбинированной терапии используется один или несколько агонистов TNFRSF. В соответствии с определенными иллюстративными вариантами осуществления агонист TNFRSF предусмотрен в виде мультимера (например, димера, тримера, тетрамера, пентамера, гексамера, гептамера, октамера и т. п.) или в виде слитого белка, например слитого белка, содержащего агонист TNFRSF и средство на основе IFN или биологически активный фрагмент средства на основе IFN (примеры подходящих слитых белков см., например, в таблице 3). В других вариантах осуществления агонист TNFRSF предусмотрен в виде агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00312] В определенных вариантах осуществления в описанной в настоящем описании комбинированной терапии используется один или несколько агонистов TNFRSF, выбранных из CD40L, TWEAK, LIGHT и $LT\alpha 3$. В определенных иллюстративных вариантах осуществления в описанной в настоящем описании комбинированной терапии используется один или несколько агонистов CD40, которые представляют собой мультимерный CD40L, например гексамерный CD40L, тримерный CD40L и т. п. В других

иллюстративных вариантах осуществления в описанной в настоящем описании комбинированной терапии используется одно или несколько агонистических антител к CD40. Примеры подходящих агонистических антител к CD40 включают без ограничения CP-870893 (Pfizer/Roche), SGN-40 (Seattle Genetics), ADC-1013 (Janssen/Alligator BioSciences), Chi Lob 7/4 (Саутгемптонский университет), дацетузмумаб (Seattle Genetics), APX005M (Apexigen, Inc.), 3G5 (Celldex) и CDX-1140 (Celldex). В еще других иллюстративных вариантах осуществления в комбинированной терапии, описанной в настоящем описании, используется один или несколько агонистов CD40, таких как слитые белки CD40L/IFN γ , например бифункциональные иммуностимулирующие слитые белки (например, молекулы Duokine CD40L/IFN (см., например, WO 2016/113395, включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей)). В еще других иллюстративных вариантах осуществления в описанной в настоящем описании комбинированной терапии используется один или несколько агонистов CD40, экспрессируемых последовательностью нуклеиновой кислоты.

Используемый в настоящем описании термин "слитый белок" обычно относится к белку, созданному путем соединения двух или более отдельных пептидов или белков, в результате чего образуется один белок с одним или несколькими функциональными свойствами, полученными от каждого из исходных белков. Слитый белок включает мономерные и мультимерные, например димерные, тримерные, тетрамерные и т. п. комплексы отдельных слитых белков.

[00313] В определенных иллюстративных вариантах осуществления слитый белок имеет общую формулу:

A_n-L-B_m (формула I),

где A представляет собой агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, B представляет собой средство на основе IFN или его функциональный фрагмент, а L включает линкер или, альтернативным образом, состоит из него. В определенных вариантах осуществления два или более слитых белков формулы I могут быть связаны друг с другом посредством одного или более дополнительных линкеров "L".

[00314] Значение "n", используемое в A_n , относится к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более агонистам TNFRSF или их функциональным фрагментам, которые могут быть связаны с одним или несколькими линкерами "L". В определенных вариантах осуществления два или более агониста TNFRSF или их функциональных фрагмента связаны с одним линкером. В других вариантах осуществления два или более агониста TNFRSF или их функциональных фрагмента образуют комплексы друг с другом (например, в виде олигомера), и один или несколько образовавших комплексы агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов связаны с одним или несколькими линкерами. В еще других вариантах осуществления отдельный агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент связаны с одним линкером.

[00315] Значение "m", используемое в B_m , относится к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более средствам на основе IFN или их функциональным фрагментам, где "m" может быть связано с двумя или более лигандами или фрагментами или их вариантами, которые могут быть связаны с одним или несколькими линкерами "L". В определенных вариантах осуществления два или более лиганда или их фрагмента или варианта связаны с одним линкером. В других вариантах осуществления два или более лиганда или их фрагмента или варианта образуют комплексы друг с другом (например, в виде олигомера), и один или несколько образовавших комплексы лигандов или их фрагментов или вариантов связаны с одним или несколькими линкерами. В еще других вариантах осуществления

отдельный лиганд или его фрагмент или вариант связаны с одним линкером.

[00316] Используемый в настоящем описании термин "линкер" или "L" относится к любому фрагменту, который ковалентно соединяет один или несколько A_n с одним или несколькими B_m . В иллюстративных вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер. Используемый в настоящем описании термин "пептидный линкер" относится к пептиду, адаптированному для связывания двух или более лигандов или их фрагментов или вариантов. Пептидный линкер может иметь любую длину, т. е. содержать любое количество аминокислотных остатков. Линкер обычно имеет длину, достаточную для обеспечения адекватной степени гибкости для предотвращения вмешательства связанных фрагментов в активность друг друга, например в способность лиганда образовывать мультимер и/или связываться с рецептором. В иллюстративных вариантах осуществления линкер представляет собой Fc-домен (например, Fc-домен IgG1 или IgG3 человека) или его фрагмент или содержит его. В других вариантах осуществления линкер представляет собой линкер Gly-Ser- или Gly-Ser-Thr-линкер, состоящий из множества остатков глицина, серина и, где это применимо, треонина. В других вариантах осуществления линкер представляет собой комбинацию Fc-домена или его фрагмента и Gly-Ser-линкера или Gly-Ser-Thr-линкера. Последовательности пептидного линкера в соответствии с определенными иллюстративными вариантами осуществления представлены в таблице 3.

[00317] L может дополнительно содержать домен мультимеризации, обеспечивающий возможность мультимеризации слитого белка. В таких случаях L может содержать пептидный линкер, в который вставлен домен мультимеризации. В альтернативном варианте осуществления L может содержать два пептидных линкера, где два пептидных линкера могут быть одинаковыми или разными. В еще одном варианте осуществления домен мультимеризации представляет собой пептидный линкер, содержащийся в L.

[00318] Мультимеризация может происходить путем нековалентного взаимодействия и/или ковалентного взаимодействия, в частности с помощью одной или нескольких дисульфидных связей или путем выравнивания множества кодирующих последовательностей одной и той же молекулы между множественными (например, 2, 3, 4 или более) доменами мультимеризации.

[00319] Подходящие домены мультимеризации известны специалисту в данной области техники и предусматривают, например, мотив тримеризации тенацина, мотив тримеризации коллектина и стрептавидина, и домены димеризации, такие как домен 2 тяжелой цепи IgE (EHD2), домен 2 тяжелой цепи IgM (MHD2), домен 3 тяжелой цепи IgG (GHD3), домен 3 тяжелой цепи IgA (AHD2), домен 3 тяжелой цепи IgD (DHD3), домен 4 тяжелой цепи IgE (EHD4), домен 4 тяжелой цепи IgM (MHD4), Fc-домен, домен димеризации утероглобина и домен лейциновой застежки.

[00320] В частном варианте осуществления слитый белок может представлять собой бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок, содержащий агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или его функциональный фрагмент и линкер.

[00321] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или его функциональный фрагмент и линкер.

[00322] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий CD40L или его функциональный фрагмент, IFN α или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00323] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий CD40L или его функциональный фрагмент, IFN β или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00324] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий CD40L или его функциональный фрагмент, IFN γ или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00325] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий CD40L или его функциональный фрагмент, IFN λ или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00326] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий TWEAK или его функциональный фрагмент, IFN α или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00327] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий TWEAK или его функциональный фрагмент, IFN β или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00328] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий TWEAK или его функциональный фрагмент, IFN γ или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00329] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий TWEAK или его функциональный фрагмент, IFN λ или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00330] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий LIGHT или его функциональный фрагмент, IFN α или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00331] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий LIGHT или его функциональный фрагмент, IFN β или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00332] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий LIGHT или его функциональный фрагмент, IFN γ или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00333] В одном варианте осуществления любого из аспектов настоящего изобретения бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок представляет собой белок, содержащий LIGHT или его функциональный фрагмент, IFN λ или его функциональный

фрагмент и линкер.

[00334] Используемый в настоящем описании термин "молекула Duokine" относится к слитому белку, содержащему один, два или более цитокинов. Последовательности молекул Duokine и их компонентов в соответствии с определенными иллюстративными

вариантами осуществления представлены в таблице 3.

[00335] **Таблица 3.** Последовательности иллюстративных молекул Duokine и их компонентов. Последовательности, выделенные жирным шрифтом, соответствуют линкерам, а последовательности, выделенные курсивом, соответствуют сигнальным пептидам.

Молекула Duokine/ее компоненты	Последовательность
IFN β (SEQ ID NO: 1)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRIHLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL RN
Растворимая форма CD40L (SEQ ID NO: 2)	MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYYTMSNNLVLTENGKQLTVKRQGLYYIY AQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQSQSIHLGGVFELQPGA SVFVNVTDPSQVSHGTGFTSFGLLKL
Растворимая форма TWEAK (SEQ ID NO: 3)	MKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINSSSPLRYNRQIGEFIVT RAGLYYLYCQVHFDEGKAVYKLDLLVDGVLALRCLEEFSAATAASSLGPQLRLCQVSGLLA LRPGSSLRIRTLTPWAHLKAAPFLTYFGLFQVH
Растворимая форма LIGHT (SEQ ID NO: 4)	DGPAGSWEQLIQERRSHEVNPAHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALV VTKAGYYIYSKVQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYPEELILVQSQSPCGRATSSSRV WWDSSFLGGVVHLEAGEKVVVRVLDERLRLRDGTRSYFGAFMV
Пептидный линкер в виде Fc-домена IgG1 (SEQ ID NO: 5)	DDKTHTCPPELPGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Пептидный Gly-Ser-Thr-линкер (SEQ ID NO: 6) (SEQ ID NO: 7) (SEQ ID NO: 27) (SEQ ID NO: 28)	SGGTSGSTSGTGS SGGTSGSTSGTGST GGGGSGGGSGGGGS GSPAPDPAPDPSG
Пептидный линкер, содержащий до- мен мультимеризации типа лейцино- вой застежки (SEQ ID NO: 8)	VSSIEKKIEEITSQIIQISNEITLIRNEIAQIKQ
IFN β -Fc IgG1-CD40L человека (или IFN β -Ig-CD40L или IFN β -Fc-CD40L на фигурах) (SEQ ID NO: 9)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRIHLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTGSDDKTHTCPPELPGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKS GGTSGSTSGTSGTMQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYYTMSNNLVLTENGKQ LTVKRQGLYYIY AQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQSI HLGGVFELQPGASVFNVTDPSPQVSHGTGFTSFGLLKL
IFN β -линкер-CD40L человека (или IFN β -CD40L на фигурах) (SEQ ID NO: 10)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRIHLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTSGTMQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYYTMSNNLVLTEN GKQLTVKRQGLYYIY AQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQ QSIHLGGVFELQPGASVFNVTDPSPQVSHGTGFTSFGLLKL
IFN β -LZ-CD40L человека (или IFN β - LZ-CD40L на фигурах) (LZ=лейциновая застежка) (SEQ ID NO: 11)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRIHLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTSGTVSSIEKKIEEITSQIIQISNEITLIRNEIAQIKQMKGKDQNPQIAAHVISE ASSKTTSVLQWAEKGYYTMSNNLVLTENGKQLTVKRQGLYYIY AQVTFCSNREASSQAPFI ASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQSQSIHLGGVFELQPGASVFNVTDPSPQVSHGTG FTSFGLLKL
IFN β -Fc IgG1-TWEAK человека (или IFN β -Ig-TWEAK или hIFN β -LhIgG1- LhTweak на фигурах) (SEQ ID NO: 12)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRIHLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTGSDDKTHTCPPELPGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKS GGTSGSTSGTSGTMKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINSSSP LRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQVHFDEGKAVYKLDLLVDGVLALRCLEEFSAATAASSLG PQLRLCQVSGLLALRPGSSLRIRTLTPWAHLKAAPFLTYFGLFQVH
IFN β -линкер-TWEAK человека (или IFN β -TWEAK на фигурах) (SEQ ID NO: 13)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRIHLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTSGTMKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINS SSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQVHFDEGKAVYKLDLLVDGVLALRCLEEFSAATAASS LGPQLRLCQVSGLLALRPGSSLRIRTLTPWAHLKAAPFLTYFGLFQVH

5	IFN β -LZ-TWEAK человека (или IFN β -LZ-TWEAK на фигурах) (SEQ ID NO: 14)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTGSTVSSIEKKIEBETSQIIQISNEITLIRNEIAQIKQMKGRKTRARRAIAAHY EVHPRPGDGAQAGVDGTVSGWEEARINSSSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYLYCQVHFDEG KAVYKLDDLVDGVLALRCLEEFSAATAASSLGPQLRLCQVSGLLALRPGSSLRIRTLPAWHL KAAPFLTYFGLFQVH
10	IFN β -FC IgG1-LIGHT человека (или IFN β -Ig-LIGHT или hIFN β -LhIgG1-LhLight на фигурах) (SEQ ID NO: 15)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTGSDDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTSKAGQGPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKS GGTSGSTSGTSGTDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAF LRGLSYHDGALVVTAGYYYIYSKVQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQ QSPCGRATSSSRVWDDSSFLGGVVHLEAGEKVVVVRVLDERIVRLRDGTRSYFGAFMV
15	IFN β -линкер-LIGHT человека (или IFN β -LIGHT на фигурах) (SEQ ID NO: 16)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTSGTDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAF LRGLSYHDGALVVTAGYYYIYSKVQLGGVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQ QSPCGRATSSSRVWDDSSFLGGVVHLEAGEKVVVVRVLDERIVRLRDGTRSYFGAFMV
20	IFN β -LZ-LIGHT человека (или IFN β -LZ-LIGHT на фигурах) (SEQ ID NO: 17)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> MSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDI PEEIKQLQQFQKEDAAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLE EKLEKEDFTRGKLMSSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYL RNSGGTSGSTSGTGSTVSSIEKKIEBETSQIIQISNEITLIRNEIAQIKQDGPAGSWEQLIQERRSH EVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAF LRGLSYHDGALVVTAGYYYIYSKVQLG GVGCPGLASTITHGLYKRTPRYPEELELLVSQSPCGRATSSSRVWDDSSFLGGVVHLEAG EKVVVRVLDERIVRLRDGTRSYFGAFMV
25	huIgG1-Fc-tweak (Ig-Tweak или LhIgG1-LhTweak в тексте и на фигурах) (SEQ ID NO: 18)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> SGGTSGSTSGTGSDDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGKSGGTSGTSGTGMKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGDGAQAG VDGTVSGWEEARINSSSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYLYCQVHFDEGKAVYKLDDLVDGVL ALRCLEEFSAATAASSLGPQLRLCQVSGLLALRPGSSLRIRTLPAWHLKAAPFLTYFGLFQVH
30	huIgG1-Fc-Light (Ig-Light или LhIgG1-LhLight в тексте и на фигурах) (SEQ ID NO: 19)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i> SGGTSGSTSGTGSDDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGKSGGTSGTSGTDGPAGSWEQLIQERRSHEVNPA AHLTGANSSLT GSGGPLLWETQLGLAF LRGLSYHDGALVVTAGYYYIYSKVQLGGVGCPLGLASTITHGLY KRTPRYPEELELLVSQSPCGRATSSSRVWDDSSFLGGVVHLEAGEKVVVVRVLDERIVRLR DGTRSYFGAFMV
35	mIFN β -Fc-mIgG1 (SEQ ID NO: 20)	<i>MNNRWILHAAFLLCFSTTALS</i> SYNKQLQLQERTNIRKQCQELLEQLNGKINLTYRADFKIPME MTEKMQKSYTAFAIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVVRLDELHQQT VFLKTVLEEKQ EERLTWEMSSALHLKSYWRVQRYLKLKMYNSYAWMVVRAEIFRNFLIIRLRTNRFQNS GGTSGSTSGTGSVRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTLTPKVTCVVVDISKDDPEVQF SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSA AAFPAPIEKTIS KTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPG
40	Fc-mIgG1_mCD40L (SEQ ID NO: 21)	<i>MNNRWILHAAFLLCFSTTALS</i> SGGTSGSTSGTGSVRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL ITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFVFWDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWL NGKEFKCRVNSA AAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDI TVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH HTEKSLSHSPGKSGGTSGTSGTGMQRGDEDQIAAHV VSEANSASV LQWAKKGYT MKSNIYMLENGKQLTVKREGLYYVYQVTFCSNREPSSQRPFIWGLWKPSGSGSERILLKAA NTHSSSQLCEQQSVHLGGVFELQAGASVFNVT EASQVIHRVGFSSFGLLKL
45	Fc-mIgG1 (SEQ ID NO: 22)	<i>MNNRWILHAAFLLCFSTTALS</i> SGGTSGSTSGTGSVRSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVL ITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFVFWDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWL NGKEFKCRVNSA AAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDI TVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH HTEKSLSHSPGK
	Растворимая форма mCD40L (SEQ ID NO: 23)	MQRGDEDQIAAHV VSEANSASV LQWAKKGYT MKSNIYMLENGKQLTVKREGLYY VYQVTFCSNREPSSQRPFIWGLWKPSGSGSERILLKAA NTHSSSQLCEQQSVHLGGVFELQA GASVFNVT EASQVIHRVGFSSFGLLKL
	mIFN β (SEQ ID NO: 24)	<i>MNNRWILHAAFLLCFSTTALS</i> SYNKQLQLQERTNIRKQCQELLEQLNGKINLTYRADFKIPME MTEKMQKSYTAFAIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVVRLDELHQQT VFLKTVLEEKQ EERLTWEMSSALHLKSYWRVQRYLKLKMYNSYAWMVVRAEIFRNFLIIRLRTNRFQNS
	IFNa-G4S-huIgG1-LN2-huCD40L (IFNa-huIgG1-hu-CD40 в тексте и на фигурах) (SEQ ID NO: 25)	<i>MALTFALLVALVL</i> SCKSSCSVGCDDLPTQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFP QEEFGNQFQK AETIPVLHEMIQIFNLFS TKDSSA WDETLLDKFYTELYQLNDLEACVIQ GVGVTTETPLMKEDSILAVRKYQORITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRS KEGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG KGSPADPADPDSGMQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNIYMLENGK

		QLTVKRQGLYYIYAQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQS IHLGGVFELQPGASVFNVTDPQSQVSHGTGFTSFGLLKL
	Lz-Light (SEQ ID NO: 26)	<i>MSGGTSGSTSGTGVSSIEKKIEEITSQIIQISNEITLIRNEIAQIKQDGPAGSWEQLIQERRSH EVNPA AHLTGANSSLTGSGGPLLWETQLGLAFLRGLSYHDGALVVTKAGYYYIYSKVQLG GVGCPLGLASTITHGLYKRTPRYPBELELLVSQQSPCGRATSSSRVWWDSSFLGGVVHLEAG EKVVVRVLDER VRLRDGTRSYFGAFMV</i>
5	Сигнальный пептид 1 (SEQ ID NO: 29)	<i>MTNKCLLQIALLLCFSTTALS</i>
	Сигнальный пептид 2 (SEQ ID NO: 30)	<i>MNNRWILHAAFLLCFSTTALS</i>
	Сигнальный пептид 3 (SEQ ID NO: 31)	<i>MALTFALLVALLVLSCKS</i>
10	Сигнальный пептид 4 (SEQ ID NO: 32)	<i>MSGGTSGSTSGTGST</i>
	IFN α 2a (SEQ ID NO: 33)	<i>MALTFALLVALLVLSCKSSCSVGCPLPQTHSLGSRRTLMMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFP QEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSKDDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQ GVGVTTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRS KE</i>

Компоненты, представленные в таблице 3 выше, могут быть использованы для
получения лекарственного средства или фармацевтической композиции, как раскрыто
в настоящем описании.

В предпочтительных вариантах осуществления активные средства состоят из
полипептидов, полученных из полипептидов, указанных в таблице 3 выше, и в частности
из полипептидов под SEQ ID NO. 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,
22, 23, 24, 25, 26 и 33 выше, и лишены какого-либо сигнального пептида, при их
использовании для лечения инфекции, вызываемой HBV. Действительно, сигнальные
пептиды, которые изначально присутствуют в последовательностях полипептидов при
их синтезе, затем отщепляются.

[00161] **Таблица 4.** Соответствие названий конструкций, использованных на фигурах
(или в тексте), и SEQ ID NO.

Номер фигуры	Название конструкции на фигурах	SEQ ID NO
Фиг. 10A/B	IFNb-Ig-CD40L	SEQ ID NO: 9
	IFNb-CD40L	SEQ ID NO: 10
	IFNb-LZ-CD40L	SEQ ID NO: 11
Фиг. 11A	IFNb-Fc-CD40L (IFNb-Ig-CD40L)	SEQ ID NO: 9
	IFNb-CD40L	SEQ ID NO: 10
	IFNb-LZ-CD40L	SEQ ID NO: 11
Фиг. 11B	Молекула Duokine	SEQ ID NO: 9
Фиг. 9A	hIFNb1	SEQ ID NO: 1
	Ig-Tweak	SEQ ID NO: 18
Фиг. 9B	hIFNb1	SEQ ID NO: 1
	Ig-LIGHT	SEQ ID NO: 19
Фиг. 12	hIFNb1	SEQ ID NO: 1
	LhIgG1-LhTweak (Ig-Tweak)	SEQ ID NO: 18
	hIFNb-LhIgG1-LhTweak (IFNb-Ig-Tweak)	SEQ ID NO: 12
Фиг. 13	hIFNb1	SEQ ID NO: 1
	LhIgG1-LhLight (Ig-Light)	SEQ ID NO: 19
	hIFNb-LhIgG1-LhLight (IFNb-Ig-Light)	SEQ ID NO: 15
	Lz-Light	SEQ ID NO: 26
	IFNb-LZ-Light	SEQ ID NO: 17

Фиг. 17 и фиг. 18	mIFNb_Fc-mIgG1	SEQ ID NO: 20
	Fc-mIgG1_mCD40L	SEQ ID NO: 21
	Fc-mIgG1	SEQ ID NO: 22
Фиг. 19	IFNa-huIgG1-hu-CD40L	SEQ ID NO: 25

Нуклеиновые кислоты и векторы экспрессии

[00336] В одном аспекте предусмотрена комбинация полинуклеотида, кодирующего агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, и средства на основе IFN или его функционального фрагмента. Также предусмотрены способы получения комбинации агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или его функционального фрагмента, включающие экспрессию данных полинуклеотидов.

[00337] Полинуклеотиды, кодирующие агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN, как раскрыто в настоящем описании, обычно вставляют в вектор экспрессии для введения в клетки-хозяева, которые можно использовать для получения необходимого количества заявленных антител, или иммуноадгезинов. Соответственно, в определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены векторы экспрессии, содержащие полинуклеотиды, раскрытые в настоящем описании, и клетки-хозяева, содержащие эти векторы и полинуклеотиды.

[00338] Термин "вектор" или "вектор экспрессии" используется в настоящем описании в описании и в формуле изобретения для обозначения векторов, используемых в соответствии с настоящим изобретением в качестве среды-носителя для введения и экспрессии необходимого гена в клетке. Как известно специалистам в данной области техники, такие векторы можно легко выбрать из группы, состоящей из плазмид, фагов, вирусов и ретровирусов. Как правило, векторы, совместимые с настоящим изобретением, будут содержать маркер отбора, подходящие сайты рестрикции для обеспечения клонирования необходимого гена и способности проникать и/или реплицироваться в эукариотических или прокариотических клетках.

[00339] Для целей настоящего изобретения можно использовать многочисленные векторные системы экспрессии. Например, в одном классе векторов используются элементы ДНК, происходящие из вирусов животных, таких как вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус коревой оспы, бакуловирус, ретровирусы (RSV, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В других предусматривается применение полицистронных систем с внутренними сайтами связывания рибосом. Дополнительно, клетки с интегрированной ДНК в их хромосомах можно подвергать отбору путем введения одного или более маркеров, позволяющих проводить отбор трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать прототрофность ауксотрофному хозяину, устойчивость к биоцидам (например, антибиотикам) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь. Селектируемый маркерный ген может быть непосредственно связан с последовательностями ДНК, подлежащими экспрессии, либо введен в ту же клетку путем котрансформации. Для оптимального синтеза мРНК также могут быть необходимы дополнительные элементы. Эти элементы могут включать сигнальные последовательности, сигналы сплайсинга, а также транскрипционные промоторы, энхансеры и сигналы терминации. В некоторых вариантах осуществления клонированные гены вариабельных областей встраивают в вектор экспрессии вместе с генами константных областей тяжелой и легкой цепи (такими как гены человека) путем синтеза, как обсуждается выше.

[00340] В других вариантах осуществления агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе

IFN, как описано в настоящем описании, можно экспрессировать с применением полицистронных конструкций. В таких системах экспрессии несколько представляющих интерес продуктов генов, таких как агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN, можно получать из одной полицистронной конструкции. В этих системах преимущественно используется участок внутренней посадки рибосомы (IRES) для получения относительно высоких уровней полипептидов в эукариотических клетках-хозяевах. Совместимые последовательности IRES раскрыты в патенте США № 6193980, включенном в данный документ посредством ссылки. Специалистам в данной области будет понятно, что такие системы экспрессии можно применять для эффективного получения полного спектра полипептидов, раскрытых в настоящей заявке.

[00341] В более широком смысле, как только вектор или последовательность ДНК, кодирующие агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN по настоящему изобретению, получены, вектор экспрессии может быть введен в соответствующую клетку-хозяина. Иными словами, клетку-хозяина можно трансформировать. Введение плазмиды в клетку-хозяина можно выполнить с помощью различных методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Они включают, без ограничения, трансфекцию (в том числе электрофорез и электропорацию), слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, слияние клеток с ДНК в оболочке, микроинъекцию и инфицирование интактным вирусом. См., например, Ridgway, A. A. G. "Mammalian Expression Vectors" раздел 24.2, стр. 470-472 Vectors, под ред. Rodriguez and Denhardt (Butterworths, Бостон, Массачусетс, 1988). Трансформированные клетки выращивают в условиях, подходящих для продуцирования легких цепей и тяжелых цепей, и анализируют в отношении синтеза белка тяжелой и/или легкой цепей. Иллюстративные аналитические методики включают твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммунологический анализ (RIA) или анализ на клеточном сортере с активацией флуоресценции (FACS), иммуногистохимический анализ и т. п.

[00342] Используемый в настоящем описании термин "трансформация" следует употреблять в широком смысле для обозначения введения ДНК в реципиентную клетку-хозяина, которое изменяет генотип и вследствие этого приводит к изменению в реципиентной клетке.

[00343] Таким же образом, "клетки-хозяева" относятся к клеткам, которые были трансформированы векторами, сконструированными с применением технологий рекомбинантных ДНК и кодирующими по меньшей мере один гетерологичный ген. В описаниях способов выделения полипептидов из рекомбинантных хозяев термины "клетка" и "культура клеток" применяются взаимозаменяемо для обозначения источника антитела, если четко не определено иное. Иными словами, выделение полипептида из "клеток" может означать выделение из целых клеток, осажденных центрифугированием, или из культуры клеток, содержащей как среду, так и суспендированные клетки.

[00344] В одном варианте осуществления линия клеток-хозяев, используемая для экспрессии агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN, имеет эукариотическое или прокариотическое происхождение. В одном варианте осуществления линия клеток-хозяев, используемая для экспрессии агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN, имеет бактериальное происхождение. В одном варианте осуществления линия клеток-хозяев, используемая для экспрессии агониста TNFRSF или его функционального

фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN, происходит от млекопитающих; специалисты в данной области техники могут определить конкретные линии клеток-хозяев, которые лучше всего подходят для экспрессии в них необходимого продукта гена. Иллюстративные линии клеток-хозяев включают без ограничения DG44 и DUXB11 (линии клеток яичника китайского хомячка, DHFR-отрицательные), HELA (клетки карциномы шейки матки человека), CV1 (линию клеток почки обезьяны), COS (производную CV1 с Т-антигеном SV40), R1610 (фибробласты китайского хомячка), BALBC/3T3 (фибробласты мыши), НАК (линию клеток почки хомяка), SP2/O (клетки миеломы мыши), BFA-1c1BPT (бычьи эндотелиальные клетки), RAJI (лимфоциты человека), 293 (клетки почки человека). В одном варианте осуществления линия клеток обеспечивает измененное гликозилирование, например афукозилирование, антитела, экспрессируемого в ней (например, PER.C6® (Crucell) или линии клеток CHO с нокаутом FUT8 (клетки PORELLIGENT™) (Biowa, Принстон, Нью-Джерси, США)). В одном варианте осуществления можно применять клетки NS0. Линии клеток-хозяев обычно доступны от коммерческих служб, Американской коллекции типовых культур или из опубликованных литературных источников.

[00345] Продуцирование *in vitro* позволяет увеличивать масштабы для получения больших количеств необходимых агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN. Методики культивирования клеток млекопитающих в условиях культуры ткани известны из уровня техники и включают культивирование в однородной суспензии, например, в аэролифтным реакторе или в реакторе с непрерывным перемешиванием, или культивирование иммобилизованных или захваченных клеток, например, в полых волокнах, микрокапсулах, на микрогранулах агарозы или в керамических картриджах. Если необходимо и/или желательно, раствор агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN может быть очищен посредством общепринятых способов хроматографии, например посредством гель-фильтрации, ионообменной хроматографии, хроматографии на DEAE-целлюлозе и/или (иммуно-)аффинной хроматографии.

[00346] Один или несколько генов, кодирующих агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN, также могут быть экспрессированы в клетках, отличных от клеток млекопитающих, таких как клетки бактерий, дрожжей или растений. В этом отношении будет понятно, что различные одноклеточные микроорганизмы, отличные от млекопитающих, такие как бактерии, т. е. те, которые можно выращивать в культурах или путем ферментации, также можно трансформировать. Бактерии, восприимчивые к трансформации, включают представителей Enterobacteriaceae, таких как штаммы *Escherichia coli* или *Salmonella*; Bacillaceae, таких как *Bacillus subtilis*, *Pneumococcus*, *Streptococcus* и *Haemophilus influenzae*. Кроме того, следует понимать, что при экспрессии в бактериях агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN могут стать частью телец включения. Агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональный фрагмент IFN должны быть выделены и очищены.

[00347] В дополнение к прокариотам, также можно использовать эукариотические микроорганизмы. *Saccharomyces cerevisiae*, или обыкновенные пекарские дрожжи, являются наиболее широко используемыми среди эукариотических микроорганизмов, хотя ряд других штаммов является общедоступным. Для экспрессии в *Saccharomyces* обычно применяют, например, плазмиду YRp7 (Stinchcomb *et al.*, Nature, 282:39 (1979);

Kingsman *et al.*, Gene, 7:141 (1979); Tschemper *et al.*, Gene, 10:157 (1980)). Эта плазмида уже содержит ген TRP1, представляющий собой маркер отбора для мутантного штамма дрожжей, у которого отсутствует способность к росту на триптофанае, например, ATCC № 44076 или PEP4-1 (Jones, Genetics, 85:12 (1977)). Наличие повреждения *trp1* в качестве

5 характеристики генома дрожжевой клетки-хозяина в этом случае обеспечивает эффективную среду для обнаружения трансформации по росту в отсутствие триптофана.

Терапевтические векторы

[00348] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный

10 фрагмент средства на основе IFN, может быть вставлена в вектор и использована в качестве терапевтического вектора, например вектора, который экспрессирует агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN. Конструирование подходящих функциональных конструкций экспрессии и терапевтических векторов экспрессии

15 известно специалисту в данной области техники.

[00349] Терапевтические векторы могут быть доставлены субъекту, например, с помощью внутривенной инъекции, местного введения (см. патент США № 5328470) или стереотаксической инъекции (см., например, Chen *et al.*, PNAS 91:3054-3057 (1994)). Фармацевтический препарат на основе терапевтического вектора может содержать

20 вектор в приемлемом разбавителе.

[00350] Нуклеиновая кислота, кодирующая агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN, может быть включена в генную конструкцию, которая будет применяться в качестве части терапевтического протокола для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих

25 агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN. Предусмотрены векторы экспрессии для *in vivo* трансфекции и экспрессии агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN.

[00351] Конструкции экспрессии таких компонентов могут быть введены в любом биологически эффективном носителе, например в любых составе или композиции, способных эффективно доставлять последовательность нуклеиновой кислоты компонента в клетки *in vivo* и известных специалисту в данной области техники. Подходы

30 включают без ограничения вставку рассматриваемой последовательности нуклеиновой кислоты в вирусные векторы, включая без ограничения рекомбинантные ретровирусы, аденовирус, аденоассоциированный вирус и вирус простого герпеса-1, рекомбинантные бактериальные или эукариотические плазмиды и т. п.

[00352] Ретровирусные векторы и аденоассоциированные вирусные векторы можно использовать в качестве рекомбинантной системы доставки для переноса

40 последовательностей экзогенных нуклеиновых кислот *in vivo*, в частности людям. Такие векторы обеспечивают эффективную доставку генов в клетки, а перенесенные нуклеиновые кислоты могут быть стабильно интегрированы в хромосомную ДНК хозяина.

[00353] Развитие специализированных линий клеток (называемых "упаковывающими клетками"), которые продуцируют только ретровирусы с дефектной репликацией, увеличило применимость ретровирусов для генной терапии, и дефектные ретровирусы охарактеризованы для использования в переносе генов в целях генной терапии (в целях

45 ознакомления см., например, Miller, Blood 76:271-78 (1990)). Ретровирус с дефектной

репликацией может быть упакован в вирионы, которые можно использовать для заражения клетки-мишени с помощью вируса-помощника посредством стандартных методик. Протоколы для получения рекомбинантных ретровирусов и для заражения клеток *in vitro* или *in vivo* такими вирусами можно найти в Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, et al., (eds.) Greene Publishing Associates, (1989), разделы 9.10-9.14, и других стандартных лабораторных руководствах. Неограничивающие примеры подходящих ретровирусов включают pLJ, pZIP, pWE и pEM, которые известны специалистам в данной области техники. Примеры подходящих линий клеток, упаковывающих вирусы, включают *Crip, *Cre, *2 и *Am (см., например, Eglitis, et al., Science 230:1395-1398 (1985); Danos and Mulligan, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:6460-6464 (1988); Wilson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:3014-3018 (1988); Armentano, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6141-6145 (1990); Huber, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8039-8043 (1991); Ferry, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8377-8381 (1991); Chowdhury, et al., Science 254:1802-1805 (1991); van Beusechem, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7640-7644 (1992); Kay, et al., Human Gene Therapy 3:641-647 (1992); Dai, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10892-10895 (1992); Hwu, et al., J. Immunol. 150:4104-4115 (1993); патент США № 4868116; патент США № 4980286; заявку согласно PCT WO 89/07136; заявку согласно PCT WO 89/02468; заявку согласно PCT WO 89/05345; и заявку согласно PCT WO 92/07573).

[00354] В другом варианте осуществления предусмотрены векторы доставки, происходящие от аденовируса. В отношении генома аденовируса можно осуществлять манипуляции таким образом, чтобы он кодировал и экспрессировал представляющий интерес продукт гена, но чтобы он был инактивирован с точки зрения его способности реплицироваться в рамках нормального литического жизненного цикла вируса. См., например, Berkner, et al., BioTechniques 6:616 (1988); Rosenfeld, et al., Science 252:431-434 (1991); и Rosenfeld, et al., Cell 68:143-155 (1992). Подходящие аденовирусные векторы, полученные из штамма аденовируса Ad типа 5 d1324 или других штаммов аденовируса (например, Ad2, Ad3, Ad7 и т. д.), известны специалистам в данной области техники. Рекомбинантные аденовирусы могут быть применимыми при определенных обстоятельствах, поскольку они не способны инфицировать неделящиеся клетки и могут использоваться для инфицирования широкого спектра типов клеток, включая эпителиальные клетки (Rosenfeld et al. (1992), см. выше). Кроме того, вирусная частица относительно стабильна и поддается очистке и концентрированию, и, как указано выше, ее можно модифицировать таким образом, чтобы влиять на ее спектр инфекционности. Дополнительно, введенная аденовирусная ДНК (и содержащаяся в ней чужеродная ДНК) не интегрируется в геном клетки-хозяина, но остается эпизомальной, что позволяет избежать потенциальных проблем, которые могут возникнуть в результате инсерционного мутагенеза *in situ*, когда введенная ДНК интегрируется в геном хозяина (например, ретровирусная ДНК). Более того, емкость аденовирусного генома в отношении чужеродной ДНК велика (до 8 т. о.) по сравнению с другими векторами доставки (Berkner, et al. (1998), см. выше; Haj-Ahmand and Graham, J. Virol. 57:267 (1986)).

[00355] Еще одной системой вирусных векторов, пригодной для доставки последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN, является аденоассоциированный вирус (AAV). AAV представляет собой встречающийся в природе дефектный вирус, которому требуется другой вирус, такой как аденовирус или вирус герпеса, в качестве вируса-помощника для обеспечения эффективной репликации и продуктивного жизненного цикла (в целях ознакомления

см. Muzyczka, et al., Curr. Topics in Micro. and Immunol. 158:97-129 (1992)). Это также один из немногих вирусов, которые могут интегрировать свою ДНК в неделящиеся клетки, и он демонстрирует высокую частоту стабильной интеграции (см., например, Flotte, et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 7:349-356 (1992); Samulski, et al., J. Virol. 63:3822-3828 (1989); и McLaughlin, et al., J. Virol. 62:1963-1973 (1989)). Векторы, содержащие всего 300 пар оснований AAV, могут быть упакованы и могут интегрироваться. Пространство для экзогенной ДНК ограничено и составляет приблизительно 4,5 т. о. Вектор AAV, такой как описанный в Tratschin, et al., Mol. Cell. Biol. 5:3251-3260 (1985), можно использовать для введения ДНК в клетки. Различные нуклеиновые кислоты были введены в различные типы клеток с использованием векторов AAV (см., например, Hermonat, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6466-6470 (1984); Tratschin, et al., Mol. Cell. Biol. 4:2072-2081 (1985); Wondisford, et al., Mol. Endocrinol. 2:32-39 (1988); Tratschin, et al., J. Virol. 51:611-619 (1984); и Flotte, et al., J. Biol. Chem. 268:3781-3790 (1993)).

[00356] В дополнение к способам, включающим перенос с помощью вирусов, также можно применять способы, в которых вирусы не используются, для того, чтобы вызвать экспрессию последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN в ткани субъекта. Большинство из способов переноса генов, в которых вирусы не используются, основаны на нормальных механизмах, используемых клетками млекопитающих для захвата и внутриклеточного транспорта макромолекул. В некоторых вариантах осуществления системы доставки, в которых вирусы не используются, для захвата рассматриваемого гена клеткой-мишенью используются пути эндоцитоза. Иллюстративные системы доставки этого типа включают системы, полученные из липосом, конъюгатов полилизина и искусственных вирусных оболочек. Другие варианты осуществления включают системы инъекции плазмид, такие как описанные в Meuli, et al., J. Invest. Dermatol. 116 (1):131-135 (2001); Cohen, et al., Gene Ther 7 (22):1896-905 (2000); или Tam, et al., Gene Ther. 7 (21):1867-74 (2000).

[00357] В условиях клиники системы доставки могут быть введены субъекту посредством любого из ряда способов, каждый из которых известен в данной области техники. Например, фармацевтический препарат на основе системы доставки можно вводить системно, например путем внутривенной инъекции. Специфический перенос белка в клетки-мишени происходит преимущественно за счет специфичности трансфекции, обеспечиваемой средой-носителем для доставки, специфичности экспрессии в зависимости от типа клеток или тканей за счет регуляторных последовательностей транскрипции, контролирующих экспрессию гена рецептора, или их комбинации. В других вариантах осуществления начальная доставка рекомбинантного гена более ограничена, поскольку введение животному является достаточно локализованным. Например, среду-носитель для доставки можно вводить с помощью катетера (см. патент США № 5328470) или стереотаксической инъекции (например, Chen, et al., PNAS 91: 3054-3057 (1994)).

[00358] Фармацевтический препарат на основе терапевтической конструкции может состоять по существу из системы доставки в приемлемом разбавителе или может содержать матрицу с медленным высвобождением, в которую встроена среда-носитель для доставки. Альтернативным образом, если полная система доставки может быть получена интактной из рекомбинантных клеток, например ретровирусных векторов, фармацевтический препарат может содержать одну или несколько клеток, которые продуцируют систему доставки.

Способы лечения

[00359] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения пациента, нуждающегося в этом (например, пациента, инфицированного HBV), включающие введение эффективного количества агониста TNFRSF или его функционального фрагмента или последовательности нуклеиновой кислоты (например, мРНК), которая кодирует агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, и эффективного количества средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN или последовательности нуклеиновой кислоты (например, мРНК), которая кодирует средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN, как раскрыто в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает наборы и способы лечения нарушений и/или симптомов, например связанных с HBV нарушений и/или связанных с HBV симптомов, у субъекта, представляющего собой млекопитающее, нуждающегося в таком лечении. В определенных иллюстративных вариантах осуществления субъектом является человек.

[00360] Агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, по настоящему изобретению являются применимыми в ряде различных применений. Например, в одном варианте осуществления рассматриваемые агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, являются применимыми для снижения уровня высвобождения HBeAg из клетки, инфицированной HBV. В другом варианте осуществления рассматриваемые агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, являются применимыми для снижения уровня транскрипции pgRNA из cccDNA в клетке, инфицированной HBV.

[00361] В другом варианте осуществления рассматриваемые агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, являются применимыми для снижения выраженности одного или более симптомов и/или осложнений, связанных с инфекцией, вызываемой HBV, как описано в настоящем описании(ниже).

[00362] В определенных вариантах осуществления рассматриваемые агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, являются применимыми для снижения выраженности одного или более нарушений, симптомов и/или осложнений, связанных с хронической инфекцией, вызываемой HBV, таких как хроническое воспаление печени (хронический гепатит), приводящее к циррозу в течение нескольких лет; гепатоцеллюлярная карцинома (HCC); развитие мембранозного гломерулонефрита (MGN); риск смерти; острый некротический васкулит (узелковый полиартериит), мембранозный гломерулонефрит и папулезный акродерматит детей (синдром Джаготти-Крости); HBV-ассоциированная нефропатия (например, мембранозный гломерулонефрит); иммуноопосредованные гематологические нарушения (например, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, апластическая анемия); и т. п.

[00363] В определенных вариантах осуществления рассматриваемые агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, являются применимыми для снижения выраженности одного или более симптомов и/или осложнений, связанных с острой инфекцией, вызываемой HBV, таких как острый вирусный гепатит (который начинается с общего плохого самочувствия, потери аппетита, тошноты, рвоты, ломоты

в теле, небольшой лихорадки и темной мочи, а затем прогрессирует до развития желтухи, фульминантной печеночной недостаточности и/или сывороточноподобного синдрома); потеря аппетита; суставные и мышечные боли; небольшая лихорадка; боль в животе; тошнота; рвота; желтуха; вздутие живота; и т. п.

5 [00364] Соответственно, настоящее изобретение также относится к способу лечения одного или более нарушений, симптомов и/или осложнений, связанных с инфекцией, вызываемой HBV, у человека или другого животного, путем введения такому человеку или животному эффективного, нетоксичного количества агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или функционального фрагмента
10 средства на основе IFN, или последовательностей нуклеиновой кислоты, которые их кодируют. Специалист в данной области техники сможет с помощью обычных экспериментов определить, какое количество агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN или последовательностей нуклеиновых кислот, которые их кодируют, будет
15 эффективным и нетоксичным при использовании с целью лечения инфекции, вызываемой HBV.

[00365] Например, терапевтически активное количество агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN по настоящему изобретению может варьировать в зависимости
20 от таких факторов, как стадия заболевания (например, острая или хроническая), возраст, пол, медицинские осложнения (например, коинфекция HIV, иммуносупрессивные состояния или заболевания) и вес субъекта, и способности агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN вызвать желаемый ответ у субъекта. Режим дозирования можно
25 корректировать для получения оптимального терапевтического эффекта. Например, ежедневно можно вводить несколько разделенных доз, или дозу можно пропорционально уменьшить, как указывают требования терапевтической ситуации.

[00366] В общем, композиции, предусмотренные в настоящем изобретении, могут использоваться для профилактического лечения неинфицированных клеток или
30 терапевтического лечения любых клеток, инфицированных HBV, содержащих антигенный маркер, который позволяет агонисту TNFRSF или его функциональному фрагменту и средству на основе IFN или функциональному фрагменту средства на основе IFN целенаправленно воздействовать на клетки, инфицированные HBV.

Фармацевтические композиции и их введение

35 [00367] Способы получения и введения субъекту агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN или последовательностей нуклеиновых кислот, которые их кодируют, по настоящему изобретению хорошо известны специалистам в данной области техники или могут быть легко определены ими, используя данное описание и знания в данной области техники
40 в качестве руководства. Путь введения агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN или последовательностей нуклеиновых кислот, которые их кодируют, по настоящему изобретению может быть пероральным, парентеральным, ингаляционным или местным. Используемый в настоящем описании термин "парентеральный" включает внутривенное,
45 внутриартериальное, внутривентральное, внутримышечное, подкожное, ректальное или вагинальное введение. Хотя все эти формы введения однозначно рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения, форма для введения может представлять собой раствор для инъекции, в частности, для внутривенной или внутриартериальной

инъекции или капельного введения. Подходящая фармацевтическая композиция для инъекции обычно может содержать буфер (например, ацетатный, фосфатный или цитратный буфер), поверхностно-активное вещество (например, полисорбат), необязательно стабилизатор (например, человеческий альбумин) и т. д. В некоторых вариантах осуществления агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, можно доставлять непосредственно в место локализации популяции нежелательных клеток (например, печень), усиливая, таким образом, воздействие терапевтического средства на пораженную ткань.

[00368] В определенных вариантах осуществления введение агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN или последовательностей нуклеиновых кислот, которые их кодируют, как описано в настоящем описании, является последовательным, например введение дозы агониста TNFRSF или его функционального фрагмента или последовательности нуклеиновой кислоты, которая их кодирует, после чего следует введение дозы средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN или последовательности нуклеиновой кислоты, которая их кодирует, или введение дозы средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN или последовательности нуклеиновой кислоты, которая их кодирует, после чего следует введение дозы агониста TNFRSF или его функционального фрагмента или последовательности нуклеиновой кислоты, которая их кодирует.

[00369] В определенных вариантах осуществления дозу агониста TNFRSF или его функционального фрагмента и дозу средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN или последовательности нуклеиновых кислот, которые их кодируют, вводят одновременно, например в составе отдельных доз, вводимых близко по времени, или в составе одной дозы (например, в виде смеси или молекулы Duokine).

[00370] Препараты для парентерального введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Водные носители включают воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, в том числе физиологический раствор и буферные среды. В композициях и способах по настоящему изобретению фармацевтически приемлемые носители включают без ограничения 0,01-0,1 М, например 0,05 М, фосфатный буфер или 0,8% физиологический раствор. Другие общераспространенные среды-носители для парентерального введения включают растворы фосфата натрия, раствор Рингера с декстрозой, декстрозу и хлорид натрия, раствор Рингера с лактатом или нелетучие масла. Среда-носители для внутривенного введения включают добавки жидкости и питательных веществ, добавки электролитов, как, например, на основе раствора Рингера с декстрозой, и т. п. Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие средства и инертные газы и т. п. Более конкретно, фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они являются водорастворимыми) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. В таких случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой в такой степени, чтобы сохранялась легкая возможность ее введения через шприц. Она должна быть

стабильной в условиях производства и хранения и обычно будет защищенной от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ.

[00371] Предотвращения действия микроорганизмов можно достичь с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимерозала и т. п. Во многих случаях в композицию будут включены изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия. Длительного всасывания инъекционных композиций можно добиться путем включения в композицию средства, задерживающего всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00372] В любом случае стерильные инъекционные растворы можно получить путем включения активного соединения (например, агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN или последовательностей нуклеиновых кислот, которые их кодируют, самих по себе или в комбинации с другими активными средствами) в необходимом количестве в соответствующем растворителе вместе с одним ингредиентом или комбинацией таковых, перечисленных в настоящем описании, в случае необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов иллюстративные способы получения включают вакуумную сушку и сублимационную сушку, в результате которых получают порошковую форму активного ингредиента с любым дополнительным необходимым ингредиентом из его раствора, предварительно подвергнутого стерилизующей фильтрации. Препараты для инъекций обрабатывают, ими наполняют контейнеры, такие как ампулы, пакеты, бутылки, шприцы или флаконы, которые при этом герметично закрывают в асептических условиях согласно способам, известным из уровня техники. Кроме того, препараты могут быть упакованы и могут продаваться в форме набора. Такие изделия обычно будут иметь этикетки или листки-вкладыши в упаковке, на которых указано, что соответствующие композиции применимы для лечения субъекта, страдающего от инфекции, вызываемой HBV.

[00373] Эффективные дозы композиций по настоящему изобретению для лечения вышеописанных состояний, связанных с инфекцией, вызываемой HBV, варьируют в зависимости от многих различных факторов, в том числе от способа введения, целевого участка, физиологического состояния пациента, от того, является ли пациент человеком или животным, от других вводимых лекарств и того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. Обычно пациент представляет собой человека, но также возможным является осуществление лечения млекопитающих, отличных от человека, в том числе трансгенных млекопитающих. Лечебные дозы можно подобрать с помощью стандартных способов, известных специалистам в данной области техники, для обеспечения оптимизации в отношении безопасности и эффективности.

[00374] Для пассивной иммунизации агонистом TNFRSF или его функциональным фрагментом, средством на основе IFN или функциональным фрагментом средства на

основе IFN доза может находиться в диапазоне, например, от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг, и чаще от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг/кг (например, приблизительно 0,02 мг/кг, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,75 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг и т. д.) от массы тела хозяина. Например, дозы могут составлять приблизительно 1 мг/кг массы тела или приблизительно 10 мг/кг массы тела, или находиться в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг, например по меньшей мере приблизительно 1 мг/кг. Подразумевается, что промежуточные дозы в вышеуказанных диапазонах также входят в объем настоящего изобретения. Субъектам можно вводить такие дозы ежедневно, через день, еженедельно или согласно любой другой схеме, определенной путем эмпирического анализа. Иллюстративный режим лечения предусматривает введение нескольких доз в течение продолжительного периода времени, например по меньшей мере шести месяцев. Дополнительные иллюстративные режимы лечения предусматривают введение приблизительно один раз в две недели, или приблизительно один раз в месяц, или приблизительно один раз в 3-6 месяцев. Иллюстративные схемы введения доз включают введение от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 15 мг/кг в последовательные дни, приблизительно 30 мг/кг в чередующиеся дни или приблизительно 60 мг/кг еженедельно.

[00375] Агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, обеспечивающие экспрессию любого из них, можно вводить несколько раз. Интервалы между отдельными введениями доз могут составлять неделю, месяц или год. Интервалы также могут быть нерегулярными, по показаниям в зависимости от результатов измерения уровней агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN в крови пациента. Альтернативным образом, агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, экспрессирующие любой из них, можно вводить в виде состава с замедленным высвобождением, и в этом случае требуется менее частое введение. Доза и частота варьируют в зависимости от периода полужизни агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN у пациента.

[00376] Как обсуждалось ранее, агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN по настоящему изобретению можно вводить в фармацевтически эффективном количестве для лечения заболеваний млекопитающих *in vivo*. В этом отношении следует принимать во внимание, что, как описано, агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент, средство на основе IFN или функциональный фрагмент средства на основе IFN будут составлены таким образом, чтобы облегчить введение и повысить стабильность активного средства.

[00377] Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать фармацевтически приемлемый нетоксичный стерильный носитель, такой как физиологический раствор, нетоксичные буферы, консерванты и т. п. Фармацевтически эффективное количество агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN представляет собой количество, достаточное для опосредования одного или более из снижения уровня высвобождения HBeAg из клетки, инфицированной HBV; снижения уровня транскрипции pgRNA в клетке, инфицированной HBV; и стимуляции сигнального пути средства на основе IFN в инфицированной клетке. Конечно, фармацевтические

композиции по настоящему изобретению можно вводить в виде однократных или множественных доз для обеспечения фармацевтически эффективного количества агониста TNFRSF или его функционального фрагмента, средства на основе IFN или функционального фрагмента средства на основе IFN.

5 [00378] В соответствии с объемом настоящего изобретения агонисты TNFRSF (например, агонистическое антитело, направленное против представителя TNFRSF, растворимый агонист TNFRSF, включая без ограничения его природный лиганд) или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN, или последовательности нуклеиновых кислот, экспрессирующие любой из них, можно
10 вводить человеку или другому животному в соответствии с вышеупомянутыми способами лечения в количестве, достаточном для получения терапевтического эффекта. Агонисты TNFRSF или их функциональные фрагменты, IFN или функциональные фрагменты IFN или последовательности нуклеиновых кислот, экспрессирующие любой из них, можно вводить такому человеку или другому животному в общепринятой
15 лекарственной форме, полученной путем объединения агонистов TNFRSF (например, агонистического антитела, направленного против представителя TNFRSF, растворимого агониста TNFRSF, включая без ограничения его природный лиганд) или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN, или последовательностей нуклеиновых кислот, экспрессирующих любой из них, с
20 общепринятым фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем согласно известным методикам. Специалисту в данной области техники будет понятно, что форма и тип фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя определяются количеством активного ингредиента, с которым его следует объединить, путем введения и другими хорошо известными переменными. Специалисты в данной области техники
25 также поймут, что эффективным может оказаться коктейль, содержащий один или несколько видов агонистов TNFRSF или их функциональных фрагментов, IFN или функциональных фрагментов IFN или последовательностей нуклеиновых кислот, экспрессирующих любой из них, описанных в настоящем изобретении.

[00379] Следует понимать, что способы, описанные в настоящем изобретении, не
30 ограничиваются конкретными способами и экспериментальными условиями, раскрытыми в настоящем описании, поскольку такие способы и условия могут варьировать. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

35 [00380] Кроме того, в описанных в настоящем описании экспериментах, если не указано иное, используются общепринятые молекулярные и клеточные биологические и иммунологические методики, доступные специалистам в данной области техники. Такие методики хорошо известны опытному специалисту и в полном объеме объяснены в литературе. См., например, Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology,
40 John Wiley & Sons, Inc., NY, N.Y. (1987-2008), включая все приложения, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (четвертое издание) авторства MR Green и J. Sambrook и Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, раздел 14, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor (2013, 2-е издание).

[00381] Если не указано иное, научные и технические термины, используемые в
45 настоящем описании, имеют значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники. В случае любой скрытой двусмысленности определения, приведенные в настоящем описании, имеют приоритет над любым словарным или внешним определением. Если контекстом не требуется иное, термины в единственном

числе будут включать формы множественного числа, и термины во множественном числе будут включать форму единственного числа. Использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Использование термина "включая", а также других форм, таких как "включает" и "включенный", не является ограничивающим.

5 [00382] Как правило, терминология, используемая в контексте культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетики и химии и гибридизации белков и нуклеиновых кислот, описанная в настоящем описании, является хорошо известной и широко используемой в данной области техники. Предусмотренные в настоящем описании способы и методики обычно выполняют в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными из уровня техники и описанными в различных общих и более конкретных литературных источниках, которые упоминаются и рассматриваются в настоящем описании, если не указано иное.

10 Ферментативные реакции и методики очистки выполняют в соответствии с описаниями производителя, как обычно осуществляется в данной области техники или как описано в настоящем описании. Терминология, используемая в контексте аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, а также лабораторные процедуры и их методики, описанные в настоящем описании, являются общеизвестными и широко используемыми в данной области техники. Стандартные методики используют для вариантов химического синтеза, вариантов химического анализа, фармацевтического получения, составления, и доставки, и лечения пациентов.

15 [00383] Содержание статей, патентов и патентных заявок, и всех других документов и имеющейся в электронном виде информации, упомянутых или цитируемых в настоящем описании, включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация была специально и отдельно
20 указана для включения посредством ссылки. Заявители оставляют за собой право физически включать в данную заявку любые материалы и информацию из любых таких статей, патентов, патентных заявок или других документов в бумажной и электронной формах.

[00384] Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на его конкретные варианты осуществления, специалистам в данной области техники следует понимать, что могут быть внесены различные изменения и произведены замены на эквиваленты без отклонения от истинной сущности и объема настоящего изобретения с использованием данного раскрытия в качестве руководства. После подробного описания определенных вариантов осуществления они будут более понятны со ссылкой на
30 следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения.

ПРИМЕР I

Синергический контроль инфекции, вызываемой HBV, посредством цитокинов Высвобождение HBeAg

40 [00385] Исследовали эффект IFN β и CD40L в отношении инфекции, вызываемой HBV, в первичных гепатоцитах. Клетки первичных гепатоцитов человека (PHH) высевали на 24-луночные планшеты (~350000 клеток/луночка) в среде Уильяма E GlutaMAX с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS), инсулина и гидрокортизона+пенициллин/стрептомицин. Через четыре часа клетки промывали и на следующий день снова меняли среду. Клетки инфицировали через 24 часа 1000 эквивалентами вирусного генома (vge)/клетка в присутствии 4% PEG 8000. Через 16 часов после инфицирования клетки промывали 3 раза с помощью PBS. Через два дня после заражения клетки оставляли нестимулированными, стимулировали с помощью IFN α (Pbl assay Science

№11100-1, 1000 Ед./мл), IFN β (Pbl assay Science №1349872, 100 Ед./мл), CD40L (Enzo №ALX-522-110, 150 нг/мл) или комбинации CD40L с IFN α или IFN β . Через четыре дня среду удаляли и клетки снова стимулировали в тех же условиях. Через два дня после второй стимуляции супернатанты культур собирали и хранили при -80°C. Уровни е-антигена HBV (HBeAg) в супернатанте культуры клеток измеряли с помощью ELISA, как описано производителем, и результаты выражали в национальных китайских единицах измерения (HBeAg CLIA 96T/K: CL0312-2 Autobio).

[00386] IFN α , используемый в качестве эталона, снижал уровень секретируемого Hbe приблизительно на 60%. IFN β был более эффективным и снижал высвобождение Hbe на 85%. Интересно, что CD40L отдельно не был очень активен, но усиливал эффект IFN α или IFN β . Комбинация CD40L-IFN β позволяла достичь 95% ингибирования (фигуры 1A и 1B). Соответственно, комбинация IFN β и CD40L синергически снижала высвобождение HBeAg.

Транскрипция pgRNA

[00387] Прегеномная РНК HBV (pgRNA) транскрибируется из cccDNA с последующей обратной транскрипцией с образованием расслабленной кольцевой ДНК (RcDNA), которая заключается в капсид с образованием новых вирионов. Таким образом, pgRNA является ключевым промежуточным звеном в жизненном цикле вируса.

[00388] Влияние IFN β и CD40L на транскрипцию pgRNA из cccDNA оценивали в клетках РНН (фигуры 2A и 2B).

[00389] Через шесть дней после инфицирования клетки РНН оставляли нестимулированными, стимулировали с помощью IFN β (pbl assay №13498723, 100 Ед./мл), CD40L (Enzo №ALX-522-110, 150 нг/мл) или комбинации CD40L и IFN β .

[00390] Через два дня после стимуляции общую РНК экстрагировали из клеток РНН, инфицированных HBV, с использованием набора NucleoSpin® 96 RNA (Macherey-Nagel, 740741.4) в соответствии с инструкциями производителя. Матрицы cDNA синтезировали и получали после обратной транскрипции с использованием набора для синтеза cDNA SuperScript® VILO™ (Invitrogen.) qPCR выполняли с использованием TaqMan® Fast Universal PCR MasterMix (Applied Biosystems) со следующими праймерами и зондом для pgRNA: (прямой праймер: GCCTTAGAGTCTCCTGAGCA (SEQ ID NO: 34) и обратный праймер: GAGGGAGTTCTTCTTAGG (SEQ ID NO: 35) и AGTGTGGATTCGCACTCCTCCAGC (SEQ ID NO: 36) в качестве зонда). Ген GUSB (Hs99999908-m1) выбрали в качестве конститутивного гена для анализа. Планшеты анализировали на QuantStudio 12K Flex (Applied Biosystems). Результаты выражены в кратном изменении RQ [2- $\Delta\Delta Ct$]. RQ: относительное значение количественного определения.

[00391] Результаты показывают, что 2 дней обработки с помощью IFN β было достаточно для уменьшения количества pgRNA в клетках на 64%. В этих условиях CD40L отдельно не оказывал никакого эффекта. Однако неожиданно CD40L обеспечивал усиление эффекта IFN β с достижением 88% ингибирования.

Синергический эффект в отношении путей передачи сигналов

[00392] Эффект IFN β и CD40L в отношении путей передачи сигналов определяли в клетках РНН (фигуры 3A и 3B). Эффекты в отношении пути передачи сигналов IFN анализировали путем определения уровня высвобождения биомаркера CXCL10 (фиг. 3A), а эффекты в отношении воспалительного пути анализировали путем определения уровня высвобождения IL8 (фиг. 3B). Определили, что IFN β и CD40L синергически усиливают передачу сигналов в пути IFN, но не усиливают передачу сигналов в пути воспаления.

[00393] Другие представители семейства TNF анализировали с использованием различных IFN (фигуры 4А и 4В). Клетки гепатомы НераRG высевали на 24-луночные планшеты (примерно 250000 клеток/лунка) в среде Уильяма E GlutaMAX с добавлением 10% FCS, инсулина и гидрокортизона+P/S. Через шесть часов клетки промывали и оставляли нестимулированными или стимулировали в течение ночи указанными цитокинами (TWEAK (Enzo, ALX-522-021, конечная концентрация 1 мкг/мл) + мышинное моноклональное антитело к Flag-M2 (Sigma, F-3165, конечная концентрация 1 мкг/мл), LT α 3 (Enzo, ALX-522-034, конечная концентрация 1 мкг/мл), CD40L (Enzo №ALX-522-110, конечная концентрация 150 нг/мл), CD137L (Enzo, ALX-522-111, конечная концентрация 1 мкг/мл); IFN β -1a (pbl assay №13498723, конечная концентрация 100 Ед./мл), IFN γ (Millipore №IF-002, 20 нг/мл), IL28 и IL29 R&D). Затем собирали супернатант и количественно определяли CXCL10 с помощью ELISA, как описано производителями (BioLegend 439904).

[00394] Результаты показали, что, как и CD40L, LT α 3 и Tweak (но не 4 1-BB/CD137L, который является отрицательным контролем, поскольку его рецептор не экспрессируется) синергически усиливают уровень высвобождения CXCL10, индуцированного не только IFN β , но также и интерфероном типа II (IFN γ) (фигура 4А). Кроме того, костимуляция гепатоцитов CD40L и интерферонами типа III (IL28 и IL29) также способствовала синергическому усилению пути интерферона (фигура 4В).

[00395] Вместе эти результаты показывают, что синергизм возникает в результате активации путей, общих для TNFRSF и рецепторов IFN.

[00396] CD40 можно стимулировать различными способами: растворимым CD40L (тримерная форма - 1 мкг/мл), мембранным CD40L (который в настоящем описании имитируется гексамерной формой CD40L - 1 мкг/мл), а также агонистическими антителами к CD40 (CP-870,893, Pfizer/Roche - 1 мкг/мл).

[00397] Чтобы понять, можно ли индуцировать синергизм, клетки НераRG оставляли нестимулированными или стимулировали в течение ночи указанными цитокинами или антителами либо отдельно, либо в присутствии IFN β . Затем после стимуляции в течение ночи собирали супернатант и количественно определяли CXCL10 с помощью ELISA, как описано ранее.

[00398] Результаты показали, что, за исключением IFN β , ни один из стимулов в виде отдельного средства не был способен индуцировать высвобождение CXCL10. Однако добавление IFN β к тримерному CD40L, гексамерному CD40L или агонистическому антителу к CD40 усиливало высвобождение CXCL10 (фигура 5). Эти результаты показывают, что несколько механизмов активации CD40 приводят к усилению пути IFN β .

[00399] Синергические эффекты CD40L и IFN β могут по-разному влиять на разные пути передачи сигналов. Клетки гепатомы НераRG высевали на 24-луночные планшеты (примерно 250000 клеток/лунка) в среде Уильяма E GlutaMAX с добавлением 10% FCS, инсулина и гидрокортизона+P/S. Через шесть часов клетки промывали и оставляли нестимулированными или стимулировали эффективной дозой CD40L в присутствии или в отсутствие IFN β (100 Ед./мл). CXCL10 и IL8 количественно определяли с помощью ELISA в супернатантах, собранных после стимуляции в течение ночи. Количественное определение CXCL10 и IL8 проводили, как описано производителями. Для CXCL10: BioLegend 439904; для IL8: ELISA для IL8 человека Ready-Set : eBiosciences, кат. № 88-8086-88.

[00400] Результаты показали, что CD40L усиливает путь IFN, начиная с 1 нг/мл CD40L (фигура 6А). Интересно, что высвобождение IL8, которое индуцируется с помощью

CD40L дозозависимым образом, не усиливается, а скорее снижается вследствие воздействия IFN β (фигура 6B). Эти результаты показывают, что костимуляция гепатоцитов с помощью CD40L и IFN β синергически усиливает путь IFN при одновременном снижении уровня высвобождения воспалительного цитокина IL8.

[00401] Синергизм CD40L и IFN β дополнительно исследовали для определения того, происходит ли синергизм на уровне мРНК или на посттрансляционном уровне, а также усиливается ли посредством комбинации экспрессия других генов, стимулирующихся интерфероном (кроме CXCL10).

[00402] Для этого на клетках HepaRG проводили анализ RNAseq. Клетки HepaRG стимулировали с помощью CD40L, IFN β или комбинации обоих цитокинов кинетическим образом от 30 минут до 24 часов. Клетки собирали, промывали и осаждали. Клеточные осадки лизировали посредством добавления буфера QIAzol. РНК экстрагировали с помощью набора RNeasy (Qiagen), количественно определяли с помощью Xpose (нг/мкл), а качество, целостность (RIN) контролировали с помощью биоанализатора Agilent. Библиотеки получали с использованием набора TruSeq Stranded Total RNA LT (с Ribo-Zero Gold) от Illumina, а секвенирование РНК выполняли на приборе NextSeq 500 с использованием набора NextSeq 500 High Output.

[00403] Анализ мРНК CXCL10 показал, что ее экспрессия индуцировалась IFN β и синергически индуцировалась комбинацией, начиная с 2 часов после стимуляции (фигура 7A). Интересно, что синергический эффект наблюдали для других генов, стимулирующихся интерфероном, таких как CXCL9 и CXCL11 (фигуры 7C и 7D).

[00404] Анализ мРНК CXCL8/IL8 показал, что ее индуцировал только CD40L, а комбинация снижала уровень ее экспрессии (фигура 7B). Это снижение также наблюдалось с другими хемокинами, индуцирующимися посредством CD40L, такими как CXCL3 или CCL20 (фигуры 7E и 7F).

[00405] Вместе эти результаты подтверждают, что костимуляция гепатоцитов посредством CD40L и IFN β усиливает путь IFN, но не индуцируемый посредством CD40L воспалительный путь.

[00406] Усиление пути IFN также наблюдали в клетках PHH. Клетки высевали на 96-луночные планшеты (примерно 350000 клеток/луночка) в среде Уильяма E GlutaMAX с добавлением 10% FCS, инсулина и гидрокортизона+P/S. Через 24 часа клетки промывали, меняли среду и добавляли матригель. На следующий день клетки инфицировали 1000 эквивалентами вирусного генома (vge)/клетка в присутствии 4% PEG 8000, либо не инфицировали. Через 16 часов после инфицирования клетки промывали 3 раза с помощью PBS, оставляли нестимулированными (NS), стимулировали посредством IFN β (pbl assay №1349872, 100 Ед.), CD40L (Enzo №ALX-522-110, 150 нг/мл) или комбинации CD40L и IFN β . Через 3 дня (d3) среду собирали и клетки снова стимулировали в тех же условиях. Через 4 дня после второй стимуляции (d7) супернатанты культур собирали снова и уровень высвобождения CXCL10 оценивали с помощью AlphaLISA hCXCL10: Perkin Elmer : AL259F.

[00407] Результаты показали, что IFN β , но не CD40L, индуцировал высвобождение CXCL10 в первичных гепатоцитах, а костимуляция с лигандом CD40L усиливала его высвобождение после одной или двух стимуляций и в клетках, инфицированных HBV, и в неинфицированных клетках (фигура 8).

[00408] Представители семейства TNF, отличные от CD40L, могут работать синергическим образом с IFN β . Конструкции разрабатывали таким образом, чтобы они обеспечивали экспрессию внеклеточной части Tweak человека или LIGHT человека, слитой с Fc-областью IgG1 человека (Ig-Tweak, SEQ ID NO: 18 и Ig-Light, SEQ ID NO: 19).

соответственно). Эти продукты слияния клонировали в вектор экспрессии. После трансфекции в клетки НЕК супернатанты собирали и использовали для стимуляции клеток НераRG, как описано ранее. В качестве контролей клетки трансфицировали пустым вектором или плазмидой, кодирующей IFN β . После стимуляции в течение ночи супернатанты собирали для оценки CXCL10. Результаты показали, что IFN β отдельно, но не LIGHT или TWEAK отдельно, был способен индуцировать высвобождение CXCL10. Это высвобождение усиливалось, когда клетки костимулировали посредством IFN β и TWEAK (фигура 9А) или LIGHT (фигура 9В). Эти результаты также показали, что такие комбинации также могут играть важную роль в синергическом усилении врожденного иммунного ответа против HBV в гепатоцитах.

[00409] Для создания белков, которые будут использовать для дальнейшей демонстрации синергических эффектов агонизма TNFR и обработки посредством IFN в отношении клеток, инфицированных HBV, получали Ig-Tweak (SEQ ID NO:18) и Ig-Light (SEQ ID NO:19). После очистки на колонках с белком А активность этих белков оценивали по показателю доза-эффект на клетках A549-Dual (InvivoGen, № по каталогу a549d-nfis), которые естественным образом экспрессируют рецепторы LTbR и TweakR. Эти клетки предназначены для мониторинга активации пути NFkB путем количественной оценки активности репортерного гена SEAP, секретируемого в супернатант, с использованием QUANTI-Blue™ (реагент для обнаружения SEAP (QUANTI-Blue™ rep-qb1 InvivoGen)). Результаты показывают, что обе молекулы активируют путь NFkB дозозависимым образом (фиг. 9С и фиг. 9D).

[00410] Белки Ig-Tweak (SEQ ID NO:18) и Ig-Light (SEQ ID NO:19) затем оценивали в комбинации с IFNb на первичных гепатоцитах, инфицированных HBV, как описано ранее. Клетки инфицировали, оставляли без обработки (NT), обрабатывали с помощью IFNb (100 Ед.), Ig-Light (1 мкг/мл) или Ig-Tweak (1 мкг/мл) или комбинации IFNb (100 Ед.) + Ig-Light (1 мкг/мл) или IFNb (100 Ед.) + Ig-Tweak (1 мкг/мл). Результаты показывают, что как Ig-Tweak (фиг. 9Е), так и Ig-Light (фиг. 9F) были способны усиливать индуцированный посредством IFNb противовирусный эффект.

[00411] Исследовали применение одиночной молекулы в отношении способности вызывать синергические эффекты комбинации CD40L и IFN β . С этой целью сконструировали три молекулы Duokine и клонировали их в pCDNA3. IFN β (на N-конце) был связан с внеклеточным доменом CD40L (с C-концом) с помощью линкера, содержащего Fc-часть IgG1 человека (IFN β -Ig-CD40L или SEQ ID NO: 9), с помощью Gly-Ser-Thr-линкера (IFN β -CD40L или SEQ ID NO: 10), или линкера, содержащего домен типа лейциновой застёжки (IFN β -LZ-CD40L или SEQ ID NO: 11) (см. таблицу 3). Конструкции временно трансфицировали в клетки НЕК. Через 48 часов после трансфекции супернатант собирали и добавляли к клеткам HEK-Blue™ CD40L (InvivoGen № по кат.: hkb-cd40) или клеткам HEK-Blue™ IFN- α/β (InvivoGen, № по кат.: hkb-ifnab). Эти клетки специально разрабатывали для мониторинга, соответственно, активации пути NFkB посредством CD40L или индуцирования пути JAK-STAT посредством IFN типа I. После стимуляции обнаружили экспрессию репортерного гена SEAP (под контролем промоторов NFkB или JAK/STAT). SEAP секретирувался в супернатант, и его обнаруживали с использованием QUANTI-Blue™ (реагент для обнаружения SEAP (QUANTI-Blue™ rep-qb1 InvivoGen)).

[00412] Результаты показали, что репортерные клетки HEK-Blue-CD40L (фигура 10А), но не репортерные клетки HEK-Blue-IFN (фигура 10В), были способны отвечать на рекомбинантный CD40L. Только репортерные клетки HEK-Blue-IFN отвечают на IFN β . Интересно, что стимуляция этих клеток средой, собранной из трансфицированных

клеток НЕК, показала, что все молекулы Duokine были способны стимулировать оба вида репортерных клеток. В качестве отрицательного контроля супернатант от клеток, трансфицированных пустым вектором, не стимулировал клетки, а супернатант от клеток, трансфицированных IFN β , был способен стимулировать только репортерные

5 [00413] Результаты показали, что продукты слияния CD40L-IFN β , независимо от линкера, все еще были активны в отношении своих соответствующих рецепторов.

[00414] Затем молекулы Duokine тестировали на нерепортерных клетках гепатоцитов (HepaRG) и оценивали уровень высвобождения CXCL10. С этой целью и в дополнение к трем молекулам Duokine, упомянутым выше, разработали две другие молекулы Duokine, которые клонировали в pCDNA3. IFN β (на N-конце) был связан с внеклеточным доменом TWEAK (C-концом) с помощью линкера, содержащего Fc-часть IgG1 человека (IFN β -Ig-TWEAK или SEQ ID NO: 12), IFN β (на N-конце) был связан с внеклеточным доменом LIGHT (C-концом) с помощью линкера, содержащего Fc-часть IgG1 человека (IFN β -Ig-LIGHT или SEQ ID NO: 15), или с помощью линкера, содержащего лейциновую застезку (IFN β -LZ-LIGHT или SEQ ID NO: 17) (см. таблицу 3). Супернатанты, собранные из трансфицированных клеток НЕК, использовали для стимуляции клеток гепатоцитов (HepaRG). После стимуляции в течение ночи уровень CXCL10 оценивали в супернатанте с помощью ELISA. Результаты показывают, что все молекулы Duokine способны индуцировать высвобождение CXCL10, и что эта индукция является усиленной по сравнению с таковой при стимуляции с помощью IFN β отдельно (фигуры 11A, 12 и 13). Интересно, что когда стимуляцию выполняли в присутствии антагонистического антитела к CD40L (mabg-h40l-3, InvivoGen), которое нейтрализует действие CD40L, уровень высвобождения CXCL10 был сильно сниженным (фигура 11B). Это подтверждает, что CD40L в молекуле Duokine все еще способен синергически взаимодействовать с IFN β с обеспечением усиления пути IFN.

[00415] Для оценки эффекта слитого белка, содержащего интерферон типа I и CD40L, сконструировали молекулу Duokine, кодирующую IFN α (амино-конец) и CD40L (карбокси-конец), связанные с помощью линкера, содержащего часть hu-IgG1-Fc (IFN α -huIgG1-hu-CD40L; SEQ ID NO: 25). Клетки НЕК временно трансфицировали и белки очищали на колонках с белком А. Белки оценивали на клетках НЕК-BlueTM CD40L (фиг. 19A; InvivoGen № по кат.: hkb-cd40) или клетках НЕК-BlueTM IFN- α/β (фиг. 19B; InvivoGen, № по кат.: hkb-ifnab), как описано ранее. Результаты показывают, что молекула Duokine способна индуцировать высвобождение SEAP дозозависимым образом как в репортерных в отношении CD40 (фиг. 19A), так и в репортерных в отношении IFN α/β (фиг. 19B) клетках, демонстрируя, что оба домена, CD40L и IFN, являются активными.

[00416] Затем молекулу Duokine оценивали на первичных гепатоцитах человека, инфицированных HBV (фиг. 19C), как описано ранее. Клетки инфицировали и затем оставляли без обработки (NS), обрабатывали с помощью рекомбинантного IFN α (pbl assay № 11100-1, 100 Ед.), megaCD40L (Enzo №ALX-522-110, 100 нг/мл) или комбинации обеих молекул. Параллельно клетки обрабатывали с помощью молекулы Duokine в исследовании доза-эффект. Результаты показывают, что IFN α , усиленный посредством CD40L, индуцировал противовирусный эффект, и что молекула Duokine является высокоактивной в отношении инфекции, вызываемой HBV, поскольку она уменьшала уровень высвобождения Hbe дозозависимым образом с IC₅₀, составляющей примерно 3 нг/мл.

ПРИМЕР II

Мышиные модели с химерной печенью, содержащей клетки человека

[00417] Поскольку единственной природной клеточной мишенью для инфицирования и репликации HBV является гепатоцит человека, мышинная модель с химерной печенью, содержащей клетки человека, подходит для изучения инфекции, вызываемой HBV, *in vivo* и для оценки прямых антивирусных и направленных на гепатоциты хозяев средств (Dandri et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017 Jun;31(3):273-279). Такая модель основана на двух необходимых условиях: 1) эндогенные гепатоциты мыши повреждают, чтобы создать пространство для трансплантированных гепатоцитов, восстанавливающих печень мыши, и 2) иммунный ответ хозяина подавляют, чтобы обеспечить выживание трансплантированных ксеногенных гепатоцитов.

[00418] Для изучения патогенеза HBV и потенциальных видов терапии были разработаны различные химерные мыши (Giersch K et al. Sci Rep. 2017 Jun 16;7(1):3757; Tsuge et al. Virus Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jun; 61(6): e00183-17; Bissig et al. J Clin Invest. 2010 Mar;120(3):924-30; и Kosaka et al. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Nov 8; 441(1):230-5). Коммерчески доступны мыши uPA-SCID с трансплантированными гепатоцитами человека (KMT Hepatech, Inc., Эдмонтон, Канада).

[00419] Мышинные модели с химерной печенью, содержащей клетки человека, можно использовать для тестирования IFN β -CD40L, описанного в настоящем описании. Мышинные модели с химерной печенью, содержащей клетки человека, имеют несколько полезных признаков. Мыши uPa-SCID характеризуются высокой степенью иммунодефицита, имеют ген активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) мыши под контролем энхансера/промотора гена альбумина мыши (Giersch K et al. и Tsuge et al.). Мыши FRG характеризуются высокой степенью иммунодефицита, имеют нокаут по фумарилацетоацетатгидролазе Fah $^{-/-}$ (Bissig et al.). Мыши TK-NOG характеризуются высокой степенью иммунодефицита и экспрессируют в своей печени трансген тимидинкиназы вируса простого герпеса-1 (HSVtk), управляемый энхансером/промотором гена альбумина мыши (Kosaka et al.).

[00420] Вскоре после рождения в случае мышей uPA-SCID или после индукции повреждения гепатоцитов мыши (с помощью удаления на основе 2-(2-нитро-4-трифторметилбензоил)-1,3-циклогександиона (NTBC) в случае мышей FRG или инъекции ганцикловира в случае мышей TK-NOG) для репопуляции печени гепатоцитами человека проводят внутриселезеночную инъекцию первичных гепатоцитов человека.

[00421] Уровень химеризма можно контролировать путем определения уровней человеческого сывороточного альбумина (HSA) и/или человеческого α 1-антитрипсина (hAAT), которые могут находиться в диапазоне от 20% до 70% в зависимости от модели и индивидуальной изменчивости. По окончании периода времени, составляющего 6-8 недель, мышей можно инфицировать природным HBV, и при этом вовлечен полный жизненный цикл вируса, включая проникновение, образование cccDNA, а также репликацию и распространение вируса. Данная мышинная модель с химерной печенью, содержащей клетки человека, за счет иммунодефицитного статуса этих мышей также позволяет изучать прямые антивирусные эффекты лекарственных средств для человека с использованием различные регистрируемых показателей в отношении вирусов, включая уровни cccDNA и модуляцию.

Пример III

Модель с химерным вирусом AAV/HBV

[00422] Синергические эффекты CD40L в комбинации с IFN β определяли на мышинной модели *in vivo* путем анализа высвобождения CXCL10 в сыворотку крови. С этой целью мышам C57/B6J вводили инъекцией либо 10⁶ единиц IFN β мыши (8234-MB/CF), либо 100 мкг CD40L (ALX-52-120-000), либо их комбинацию. Группе мышей вводили инъекцией

50 мкг LPS в качестве положительного контроля. Это демонстрирует то, что при введении неинфицированным мышам *in vivo* комбинация синергически усиливала путь IFN, как видно по уровню CXCL10 в плазме крови (фигура 16). CXCL10 будет использоваться в качестве фармакодинамического биомаркера для определения оптимальной схемы лечения (доз и частоты введения).

[00423] У мышей, трансдуцированных с помощью AAV/HBV, происходит опосредованное вирусным вектором проникновение HBV в гепатоциты мышей. Вирусные частицы AAV вводят внутривенной инъекцией иммунокомпетентным мышам, и частицы доставляют геном HBV непосредственно в гепатоциты. Многие инфицированные клетки экспрессируют с-антиген HBV (HBs), что свидетельствует о репликации HBV в этих клетках. Репликация вируса начинается вскоре после инфицирования, что демонстрируют уровни е- и s-антигенов HBV (HBe и HBs) в плазме крови, которые уже повышены и достигают плато через 21 день после инфицирования. Уровень циркулирующей ДНК HBV также очень высок, что свидетельствует об образовании вирионов. Эта стадия репликации на высоком и стабильном уровне повторяет фазу иммунной толерантности, наблюдаемую у пациентов (Dion et al. (2013) J Virol. May; 87(10):5554-63 и Yang et al. (2014) Cell Mol Immunol. Jan; 11(1):71-8). В недавней работе продемонстрировано, что в этой модели присутствуют все промежуточные звенья репликации вируса, включая продуцирование cccDNA, как показано с помощью Саузерн-блоттинга (Lucifora et al. (2017) Antiviral Res. Sep; 145:14-19). Количественная оценка данной cccDNA остается сложной задачей, и протоколы все еще оптимизируются. Там же.

[00424] Описанная в настоящем описании иммунокомпетентная модель с AAV/HBV позволяет изучать как иммуномодулирующие, так и прямые противовирусные эффекты комбинации IFN β -CD40L. В этом случае регистрируемыми показателями будут параметры вируса, а также продуцирование специфических антител к Ag HBV, которые представляют собой те же параметры, которые используются в клинике.

[00425] Стандартный протокол выглядит следующим образом. Все эксперименты *in vivo* проводят в соответствии с французскими и европейскими правилами о защите прав животных и рекомендациями Службы общественного здравоохранения, и все протоколы проверяет и утверждает институциональный комитет по содержанию животных Sanofi. Всех животных содержат в свободной от специфических патогенов среде в вивариях Sanofi, Марси-л'Этуаль, Франция. Самкам мышей C57BL6/J (Charles River, Лез Онсан, Сен-Жермен Ньюэль, Франция) возрастом восемь недель внутривенно вводят инъекцией вирусные частицы AAV8-HBV в количестве 5×10^{10} вирусных геномов/мышь. Через 28 дней после инъекции мышей случайным образом распределяют в разные группы обработки с использованием уровней HBs-Ag в плазме крови. В течение периода обработки еженедельно производят сбор крови для отслеживания циркулирующих параметров вируса (HBV-Ag и ДНК) (см. фигуры 14А-14В и 15). После периода обработки, который обычно длится от 2 до 4 недель, мышей умерщвляют, собирают кровь и фрагменты печени подвергают мгновенной заморозке в жидком азоте и хранят при -80°C перед дальнейшей обработкой. Уровни антигенов HBV (HBs, Hbe) оценивают с помощью ELISA (набор AutoBio в соответствии с инструкциями производителя (AutoBio, Китай)). Вирусную нагрузку в сыворотке крови и печени оценивают с помощью ПЦР. Уровень pgRNA HBV в печени измеряют с помощью qRT-PCR. Экстрагирование ДНК из биоптатов печени с последующим тройным расщеплением (ферменты XmaI, XhoI и T5), как описано в Lucifora et al., позволит провести количественную оценку cccDNA.

[00426] В зависимости от модели (мыши AAV/HBV или NuHep) через четыре-восемь недель после инфицирования с помощью HBV мышей будут обрабатывать 3 раза в неделю с помощью среды-носителя, IFN β , CD40L (или агонистического антитела к CD40, FKG450) и комбинации обоих средств. Образцы крови будут собирать один раз в неделю, а в конечной точке соберут кровь и ткани печени. Будут оценивать разные показатели, включая параметры HBV (уровни циркулирующих Hbe Ag и Hbs Ag, cccDNA и pgRNA в печени), а также параметры хозяина, включая высвобождение цитокинов, сероконверсию и уровни ферментов печени (например, AST и ALT).

Пример IV

10 Модель с химерным вирусом AAV/HBV

[00427] Для проведения эксперимента *in vivo* получили инструменты на основе молекул мышей, совместимые с хронической обработкой. Молекулу mIFNb-Fc-mIgG1 (SEQ ID NO: 20) и mIgG1-Fc-mCD40L (SEQ ID NO: 21), а также молекулу Fc-mIgG1 (SEQ ID NO: 22) сконструировали и клонировали в вектор экспрессии. После временной
15 сверхэкспрессии белки очищали с использованием колонок с белком А, а затем тестировали дозозависимым образом на репортерных клетках, чтобы продемонстрировать их активность. mIFNb-Fc-mIgG1 тестировали на репортерных макрофагах мыши RAW-Dual™ IRF (путь IFN) и MIP-2 (NF-kB) (Invivogen, № по каталогу rawd-ismip). После стимуляции обнаружили экспрессию репортерного гена lucia (под
20 контролем промоторов JAK/STAT). Lucia секретировался в супернатант, и его обнаруживали с использованием QUANTI-luc™ (реагент для выявления Lucia (QUANTI-Luc™ rep-qlc1, InvivoGen)). Результаты показывают, что mIFNb-Fc-mIgG1 была активна и дозозависимым образом индуцировала активацию пути IRF (фиг. 17A). Молекулу Fc-mIgG1-mCD40L тестировали на клетках HEK-Blue-CD40, как описано ранее. Результаты
25 показывают, что Fc-mIgG1-mCD40L была активна и дозозависимым образом индуцировала высвобождение SEAP (фиг. 17B).

[00428] Чтобы продемонстрировать их соответствующую биодоступность, 0,84 мкг mIFNb-Fc-mIgG1 и 30 мкг Fc-mIgG1-mCD40L вводили IP и образцы крови собирали в разные моменты времени. Уровень циркулирующей mIFNb-Fc-mIgG1 количественно
30 определяли с использованием набора для ELISA в соответствии с инструкциями производителя (Verikine Mouse IFNb Elisa Kit, 42400-1). Для количественного определения Fc-mIgG1-mCD40L: 96-луночные планшеты покрывали в течение ночи при 4°C с помощью 100 мкл рекомбинантного химерного белка CD40 мыши/Fc к TNFRSF5, состоящего из внеклеточного домена CD40 мыши, слитого с Fc-частью IgG1 человека
35 (rmCD40-Fc; 215-CD-050, R&D Systems), при концентрации 0,1 мкг/мл в карбонате натрия (0,05 М, pH=9,6, C-3041, Sigma). После удаления жидкости путем переворачивания затем планшеты инкубировали в течение 1 часа при 37°C с PBS - 0,05% Tween20-1% молока с последующей промывкой с помощью PBS-0,05% Tween20. Затем образцы и контроли (100 мкл разведений 1/10) инкубировали в течение 90 минут при 37°C с последующими
40 3 промывками (PBS - 0,05% Tween20) и инкубацией со вторичным антителом к IgG1 мыши (1/20000, ab97240, Abcam) (в PBS - 0,05% Tween20-1% молока). После 3 промывок с помощью PBS - 0,05% Tween20 добавляли TMB (тетраметилбензидин) и планшеты инкубировали в течение 20 минут в темноте. Реакцию останавливали путем добавления 1 н. HCl. Планшеты считывали при 450-650 нм с помощью Ensign (Perkin Elmer).

[00429] Фармакокинетический анализ показал, что как молекула mIFNb-Fc-mIgG1 (фиг. 17C), так и mIgG1-Fc-mCD40L (фиг. 17D) циркулировали в крови в течение по меньшей мере 6 ч. после введения. Обе молекулы циркулировали на обнаруживаемом уровне через по меньшей мере 6 часов после введения (фиг. 17 C и D).

[00430] Для оценки *in vivo* мышам вводили внутривенную инъекцию 5×10^{10} эквивалентов генома/мышь вирусных частиц AAV8-HBV или PBS в качестве контроля в случае неинфицированных животных. Через 14 дней после инъекции (dpi) мышей случайным образом распределяли в разные группы обработки, используя уровень параметров вируса в периферической крови (ДНК и антигены HBV). Получили пять групп с общим числом 12 мышей в группе неинфицированных животных и 18 мышей в каждой группе обработки в группах инфицированных животных, эти группы были следующими: Неинфицированные_Fc-mIgG1 (45 мкг/кг); AAV/HBV_Fc-mIgG1 (45 мкг/кг); AAV/HBV_Fc-mIgG1 (0,25 мкг/кг); AAV/HBV_Fc-mIgG1-mCD40L (45 мкг/кг); AAV/HBV_Combi (mIFN-Fc-mIgG1 (0,25 мкг/кг) + Fc-mIgG1-mCD40L (45 мкг/кг). Обработки проводили дважды в неделю путем внутрибрюшинной инъекции (10 мл/кг). После 2 недель и 4 недель обработки в 28 и 42 dpi соответственно некоторых мышей из каждой группы умерщвляли и собирали кровь, печень и селезенку. Сыворотку крови, плазму крови и фрагменты печени подвергали мгновенной заморозке в жидком азоте и хранили при -80°C перед дальнейшей обработкой. Уровень антигена HBV (Hbe-Ag) оценивали с помощью ELISA (набор AutoBio в соответствии с инструкциями производителя (AutoBio, Китай)). Вирусную нагрузку в сыворотке крови и печени оценивали с помощью методик ddPCR. Уровень pgRNA HBV в печени измеряли с помощью qRT-PCR.

[00431] Инъекция вирусных частиц AAV/HBV приводила к экспрессии вируса HBV на высоком и стабильном уровне, как показывают дальнейшие уровни Hbe-Ag и ДНК HBV в периферической крови (фиг. 18B и C), а также нуклеиновых кислот HBV в ткани печени (ДНК и pgRNA HBV - фиг. 18 D и E).

[00432] mIFN-Fc-mIgG1 и Fc-mIgG1-mCD40L, вводимые отдельно два раза в неделю, снижали уровень ДНК HBV как в периферической крови, так и в ткани печени (фиг. 18 C и D). Эффект этих молекул отдельно в отношении уровня вирусного белка HBe-Ag или pgRNA HBV (фиг. 18 B и E) не обнаружили.

[00433] Комбинация mIFN-Fc-mIgG1 и Fc-mIgG1-mCD40L продемонстрировала синергический эффект снижения показателей вирусной нагрузки, о чем свидетельствует сильное снижение содержания ДНК HBV в периферической крови и ткани печени (фиг. 18 C и D). Кроме того, комбинация приводила к резкому снижению секреции Hbe-Ag и экспрессии pgRNA (фиг. 18B и E).

Эквиваленты

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от сущности или его существенных характеристик. Следовательно, вышеупомянутые варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение. Объем настоящего изобретения, таким образом, определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, следовательно, предназначены для включения в данный документ.

(57) Формула изобретения

1. Комбинация агониста суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF) или его функционального фрагмента и средства на основе интерферона (IFN) или его функционального фрагмента для применения в лечении инфекции вируса гепатита В (HBV),

где агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбраны из группы, состоящей из CD40L, агонистического антитела к CD40, LT α 3, LIGHT и TWEAK или их

функциональных фрагментов, и

где средство IFN или его функциональный фрагмент представляет собой IFN α , IFN β , IFN γ или IFN λ , или их функциональные фрагменты.

2. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения для
5 лечения инфекции вируса гепатита В (HBV),

содержащий агонист суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF) или его функциональный фрагмент, и

средство на основе интерферона (IFN) или его функциональный фрагмент,

где агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбраны из группы,
10 состоящей из CD40L, агонистического антитела к CD40, LT α 3, LIGHT и TWEAK или их функциональных фрагментов, и

где средство IFN agent или его функциональный фрагмент представляет собой IFN α , IFN β , IFN γ или IFN λ или их функциональные фрагменты.

3. Комбинация для применения по п. 1, где агонист TNFRSF или его функциональный
15 фрагмент выбраны из группы, состоящей из CD40L, LIGHT и TWEAK или их функциональных фрагментов.

4. Комбинация для применения по п. 1 или 3, где CD40L представляет собой
гексамерный CD40L или тримерный CD40L.

5. Комбинация для применения по любому из пп. 1, 3 или 4, где средство на основе
20 IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN β или IFN γ или их функциональные фрагменты.

6. Комбинация для применения по любому из пп. 1 или 3-5, где средство на основе
IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN β или его функциональный фрагмент.

7. Комбинация для применения по любому из пп. 1 или 3, 4, где средство на основе
25 IFN или его функциональный фрагмент представляют собой IFN α или его функциональный фрагмент.

8. Комбинация для применения по любому из пп. 1 или 3-7, где агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент и средство на основе IFN или его функциональный
30 фрагмент содержатся в одной фармацевтической композиции.

9. Комбинация для применения по любому из пп. 1 или 3-7, где агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент и средство на основе IFN или его функциональный
фрагмент содержатся в отдельных фармацевтических композициях.

10. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения по п.
35 2, где агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбран из группы, состоящей из CD40L, LIGHT и TWEAK или их функциональных фрагментов.

11. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения по п.
2 или 10, где CD40L представляет собой гексамерный CD40L или тримерный CD40L.

12. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения по
40 любому из пп. 2, 10 или 11, где агент IFN или его функциональный фрагмент представляет собой IFN β или IFN γ или их функциональные фрагменты.

13. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения по
любому из пп. 2 или 10-12, где IFN-средство или его функциональный фрагмент представляет собой IFN β или его функциональный фрагмент.

14. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения по
45 любому из пп. 2, 10 или 11, где средство IFN или его функциональный фрагмент представляет собой IFN α или его функциональный фрагмент.

15. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения по

любому из пп. 2 или 10-14, где линкер представляет собой пептидный линкер, включающий домен мультимеризации.

16. Бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок для применения по п. 15, где домен мультимеризации выбран из мотива тримеризации тенасцина, домена тримеризации коллектина, стрептавидина, домена 2 тяжелой цепи IgE (EHD2), домена 2 тяжелой цепи IgM (MHD2), домена 3 тяжелой цепи IgG (GHD3), домена 3 тяжелой цепи IgA (AHD2), домена 3 тяжелой цепи IgD (DHD3), домена 4 тяжелой цепи IgE (EHD4), домена 4 тяжелой цепи IgM (MHD4), домена Fc, домена димеризации утероглобина и домена лейциновой молнии (LZ).

17. Фармацевтическая композиция, содержащая агонист суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF) или его функциональный фрагмент и средство на основе интерферона (IFN) или его функциональный фрагмент,

где агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбран из группы, состоящей из CD40L, агонистического антитела к CD40, LT α 3, LIGHT и TWEAK или их

функциональных фрагментов,

где средство IFN или его функциональный фрагмент представляет собой IFN α , IFN β , IFN γ или IFN λ или их функциональные фрагменты, и

причем фармацевтическая композиция предназначена для лечения инфекции вируса гепатита В (HBV).

18. Фармацевтическая композиция, содержащая бифункциональный иммуностимулирующий слитый белок, содержащий агонист суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF) или его функциональный фрагмент, средство на основе интерферона (IFN) или его функциональный фрагмент и линкер,

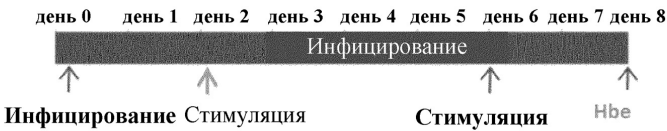
где агонист TNFRSF или его функциональный фрагмент выбран из группы, состоящей из CD40L, LT α 3, LIGHT и TWEAK или их функциональных фрагментов,

где средство IFN или его функциональный фрагмент представляет собой IFN α , IFN β , IFN γ или IFN λ или их функциональные фрагменты, и

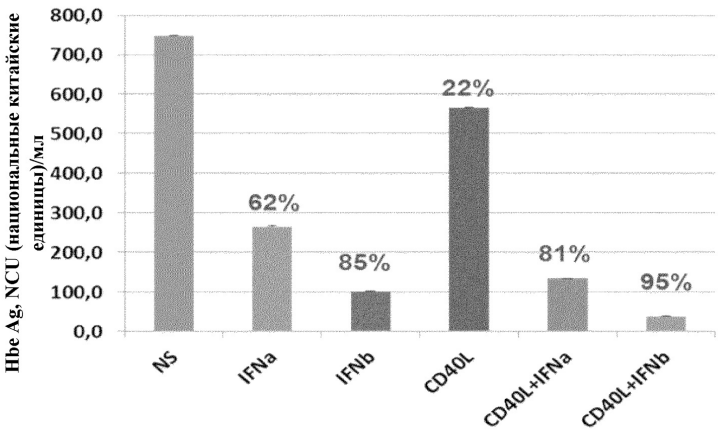
причем фармацевтическая композиция предназначена для лечения инфекции вируса гепатита В (HBV).

1

1/28



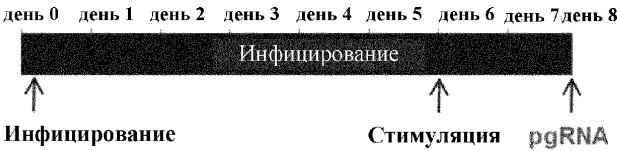
Фиг. 1А



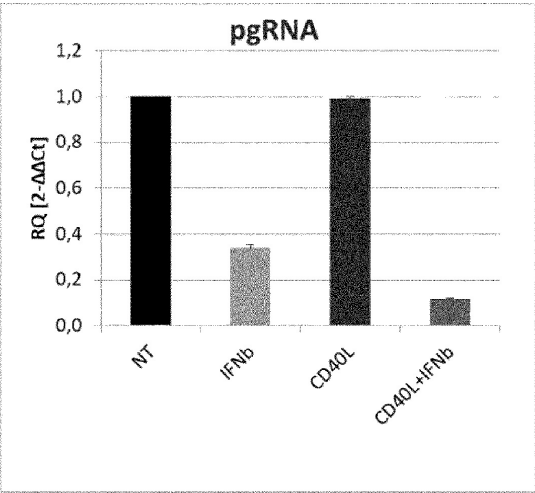
Фиг. 1В

2

2/28

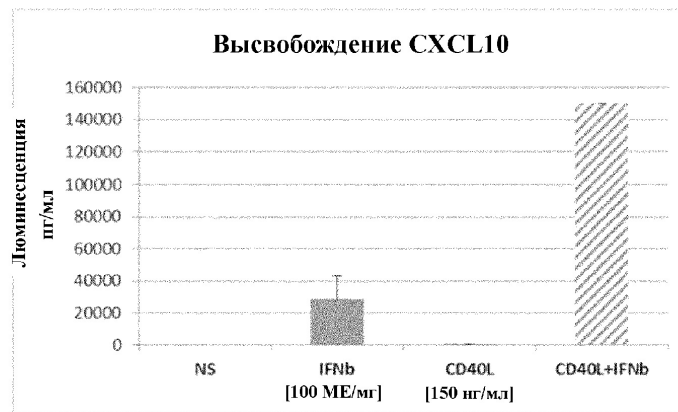


Фиг. 2А

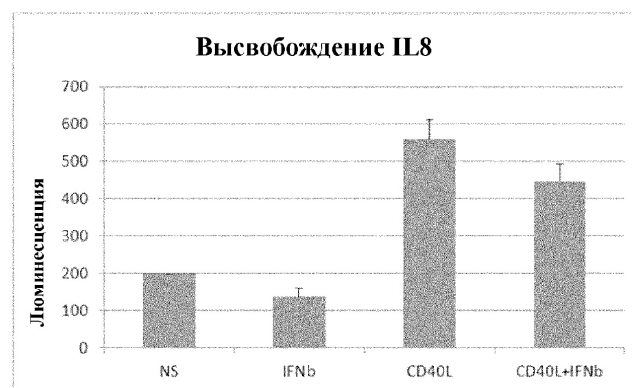


Фиг. 2В

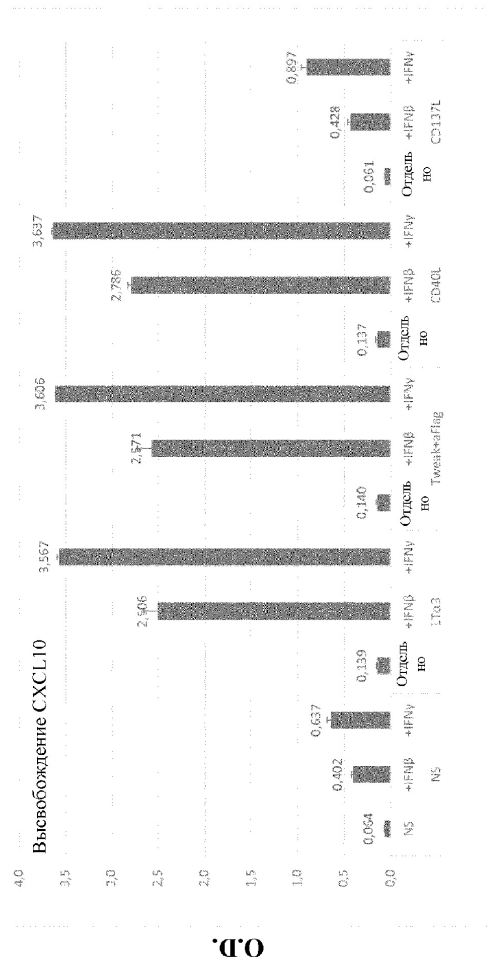
3/28



Фиг. 3А

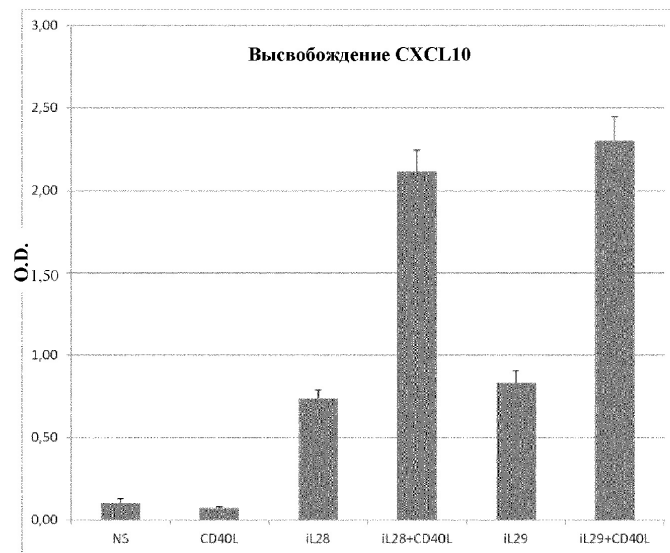


Фиг. 3В



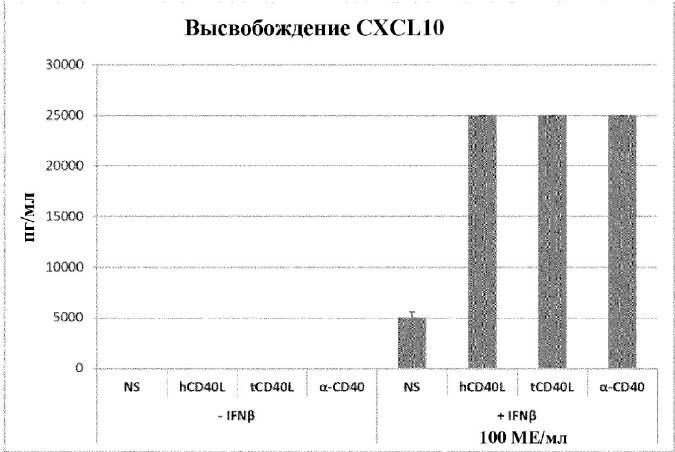
Фиг. 4А

5/28



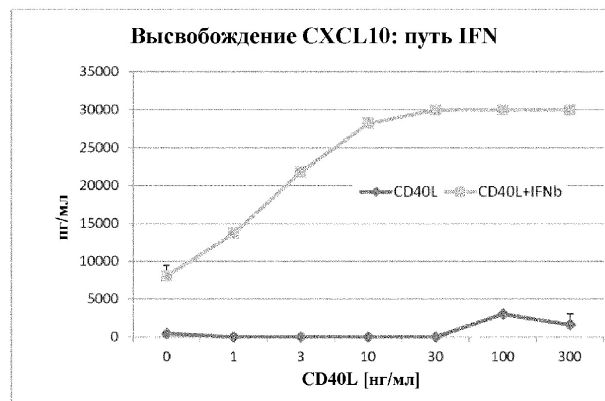
Фиг. 4В

6/28

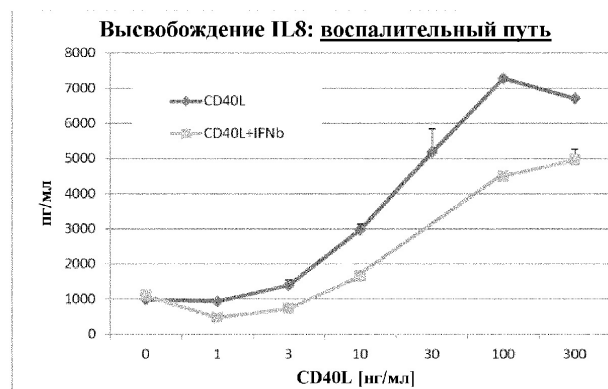


Фиг. 5

7/28

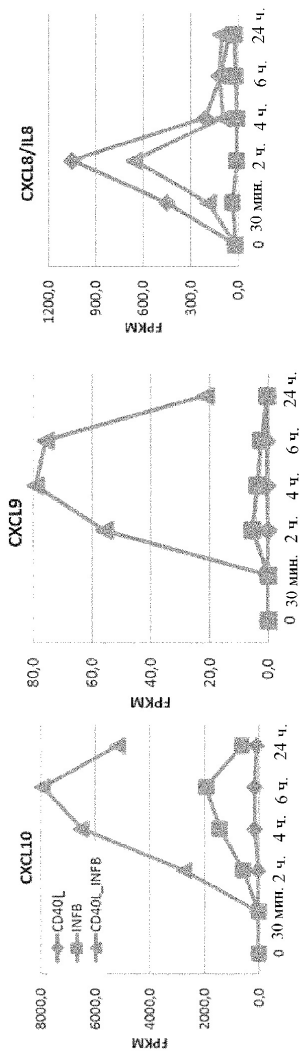


Фиг. 6А



Фиг. 6В

8/28

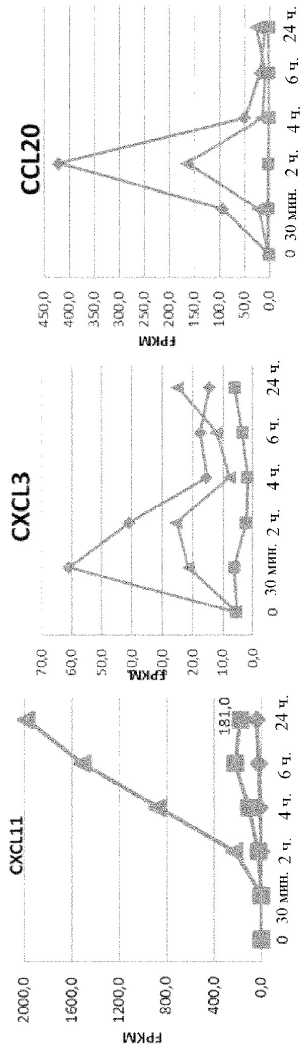


Фиг. 7С

Фиг. 7В

Фиг. 7А

9/28

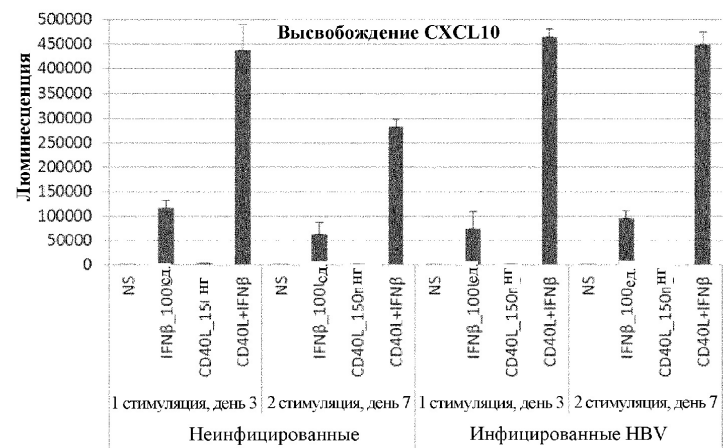


Фиг. 7F

Фиг. 7E

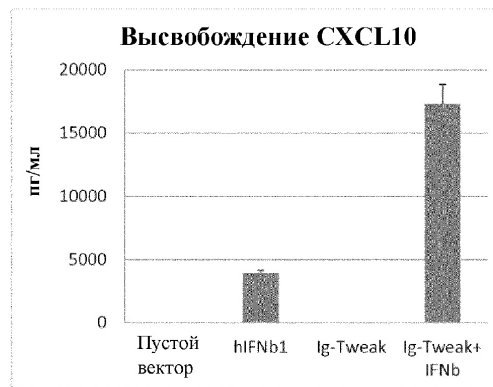
Фиг. 7D

10/28

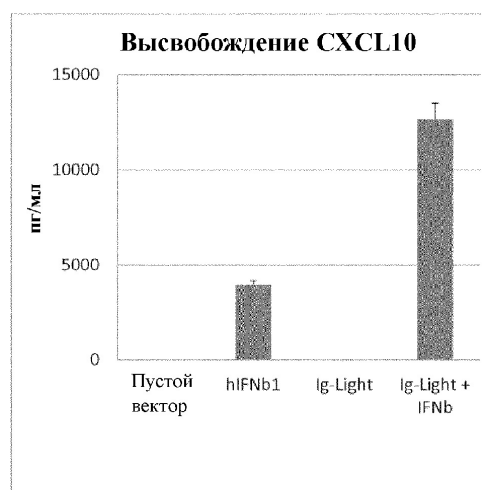


Фиг. 8

11/28

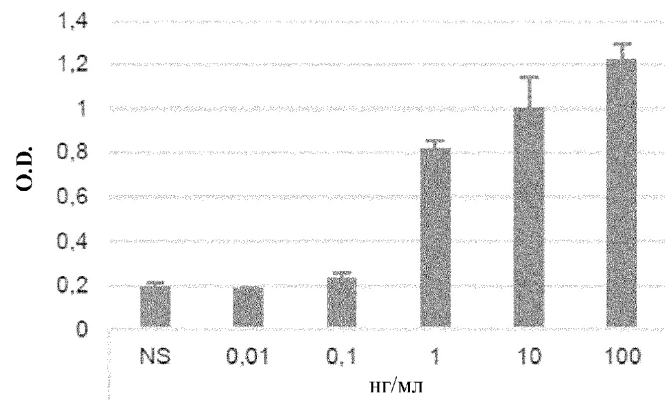


Фиг. 9А

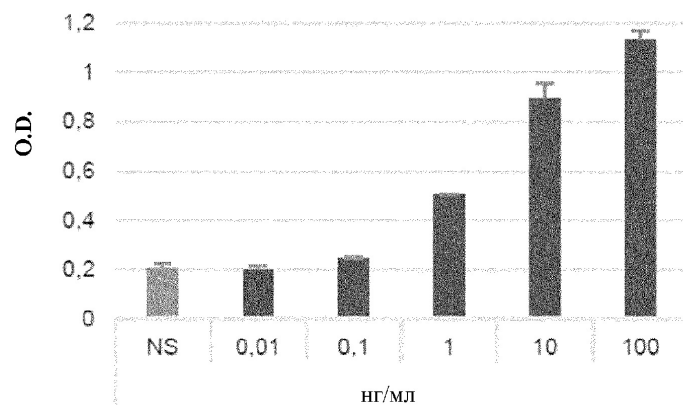


Фиг. 9В

12/28

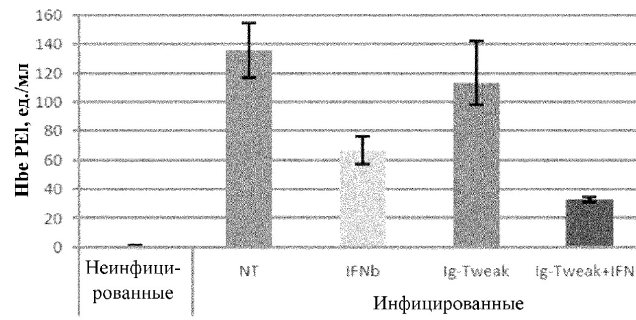


Фиг. 9С

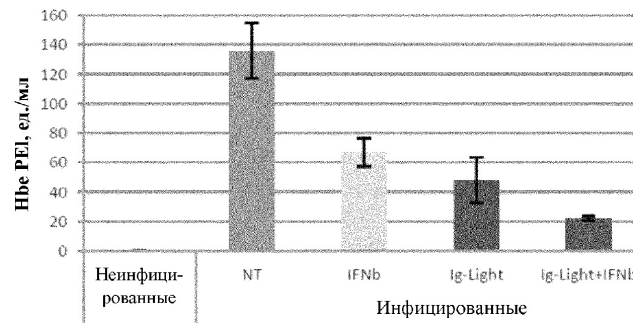


Фиг. 9D

13/28

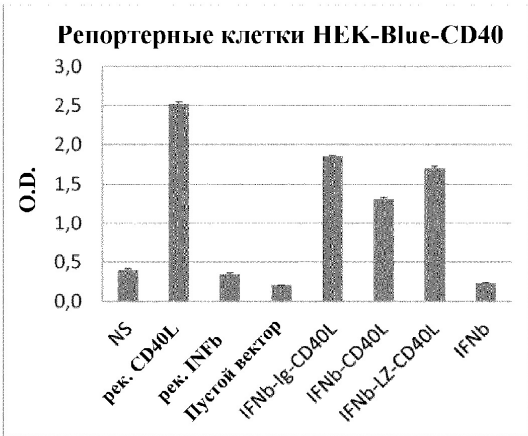


Фиг. 9E

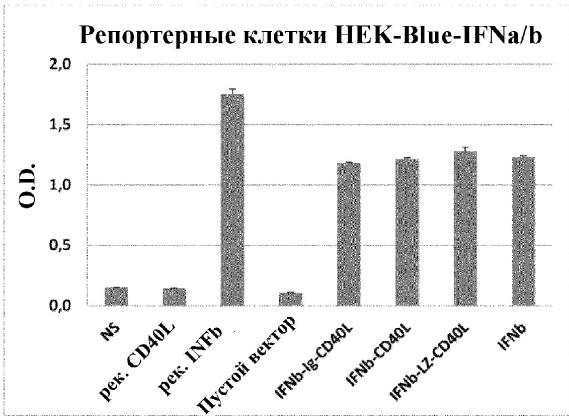


Фиг. 9F

14/28

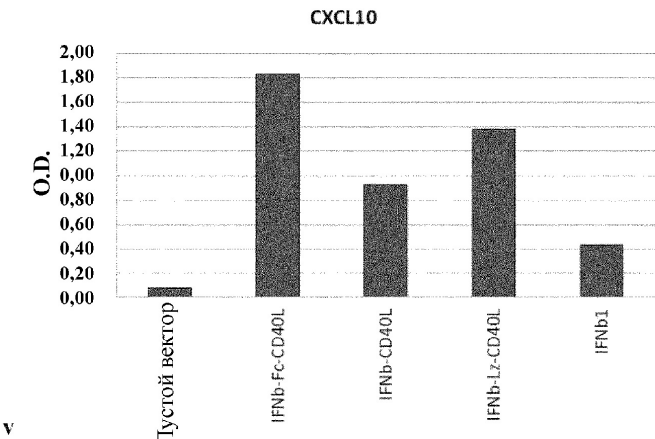


Фиг. 10А

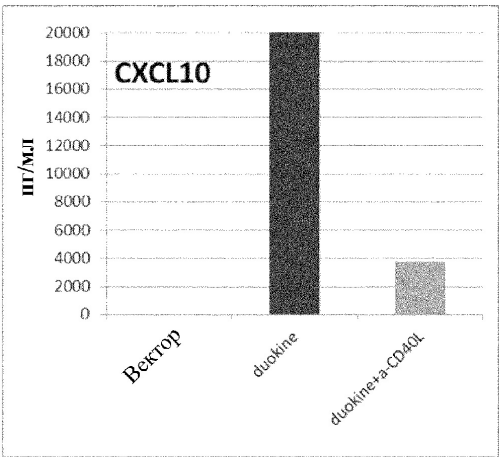


Фиг. 10В

15/28

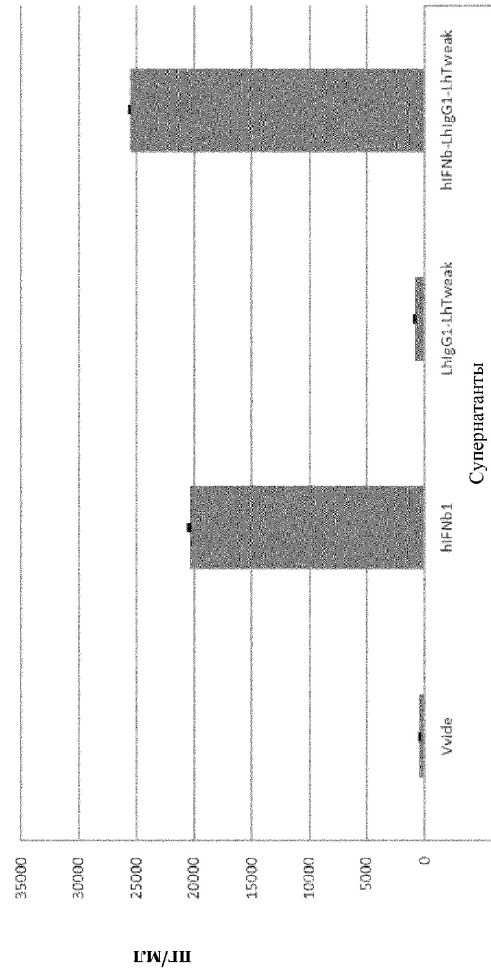


Фиг. 11А

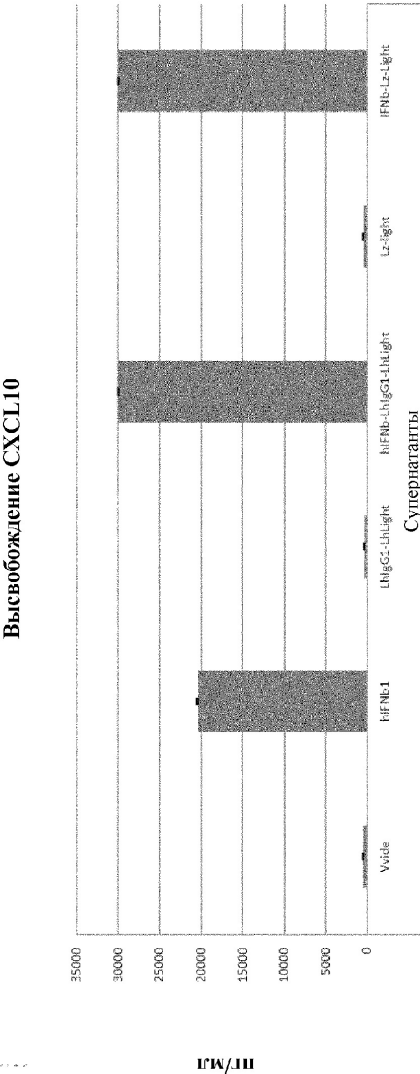


Фиг. 11В

Высвобождение CXCL10

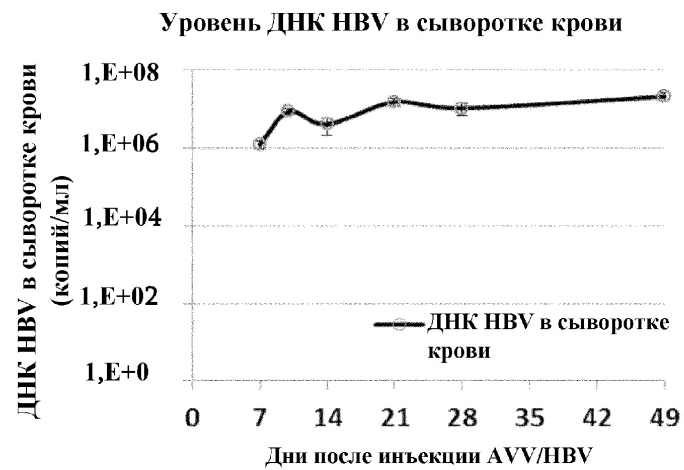


Фиг. 12



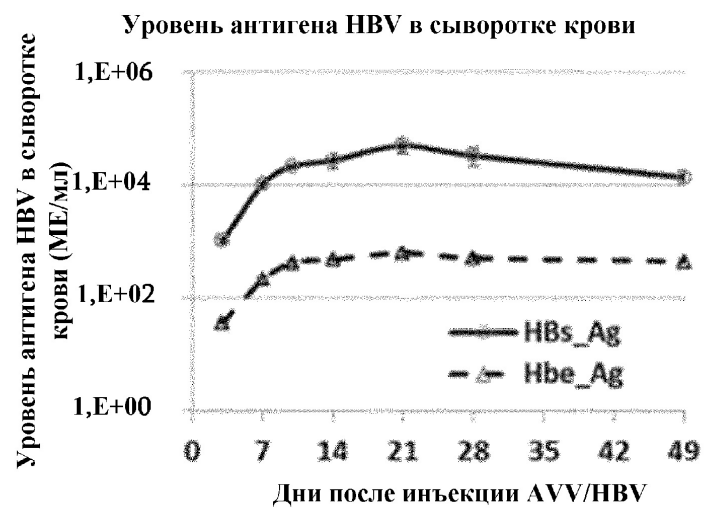
Фиг. 13

18/28



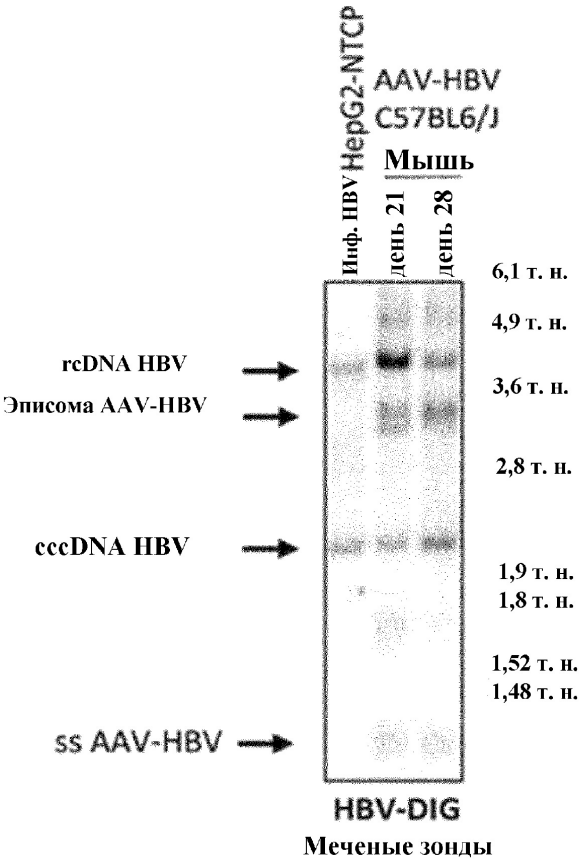
Фиг. 14А

19/28



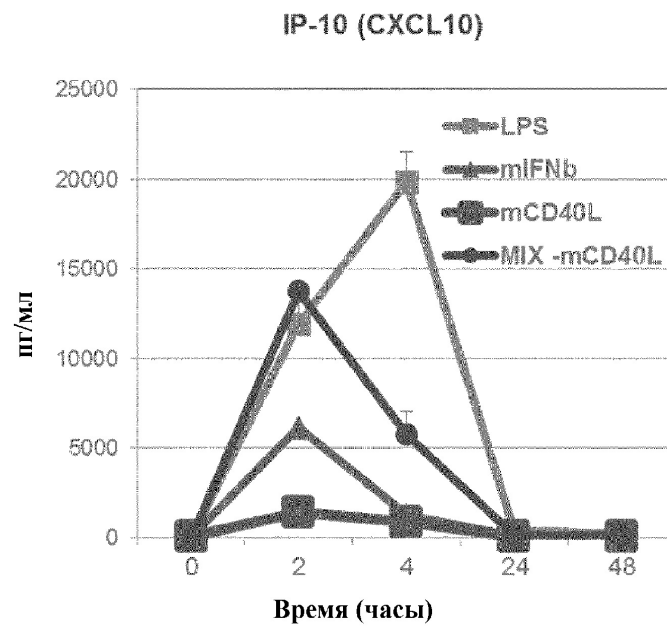
Фиг. 14В

20/28



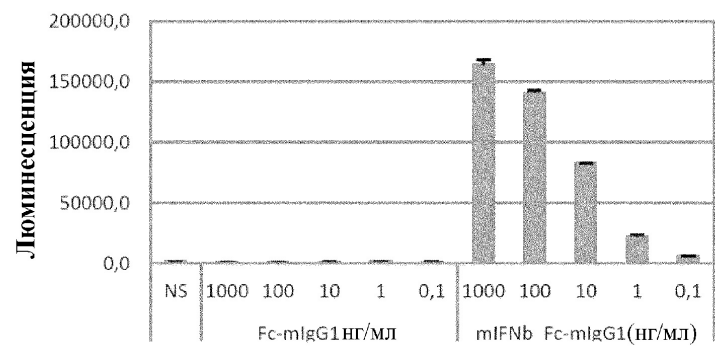
Фиг. 15

21/28

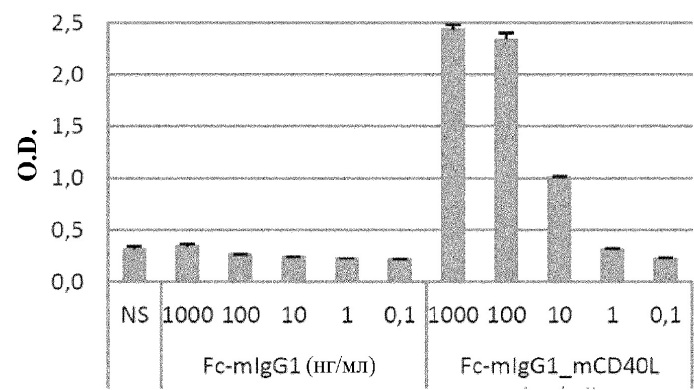


Фиг. 16

22/28

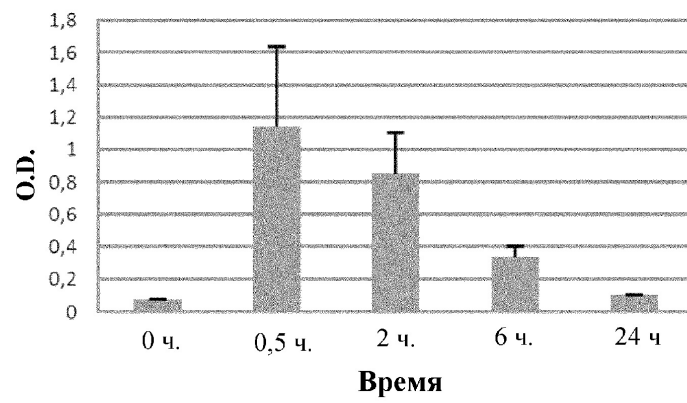


Фиг. 17А

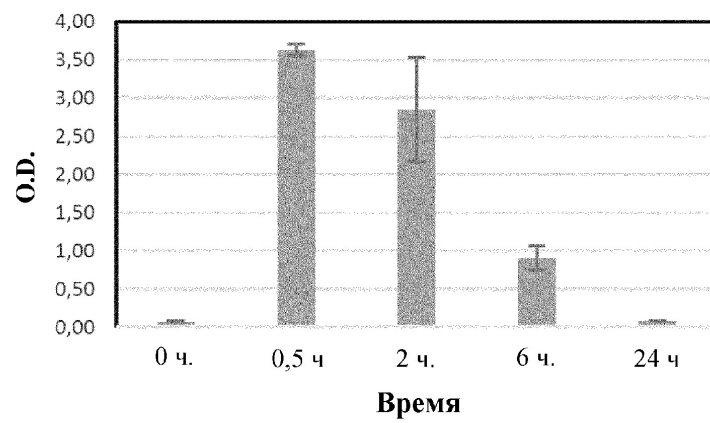


Фиг. 17В

23/28

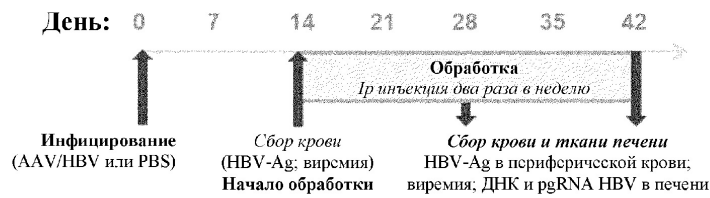


Фиг. 17С

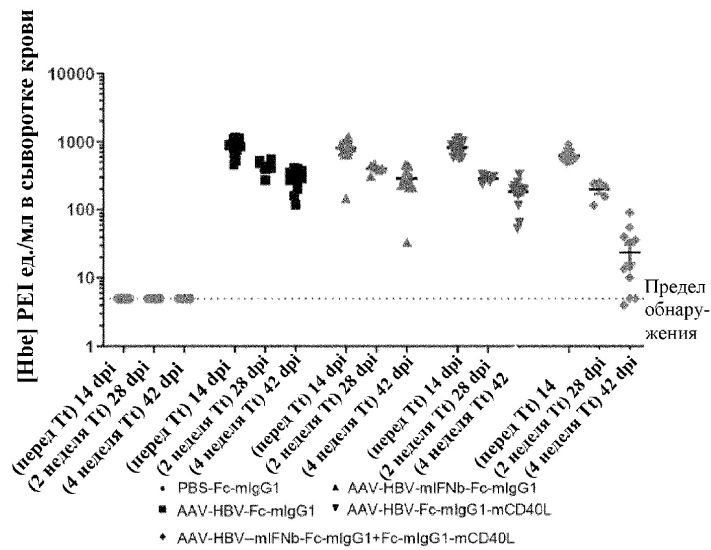


Фиг. 17D

24/28

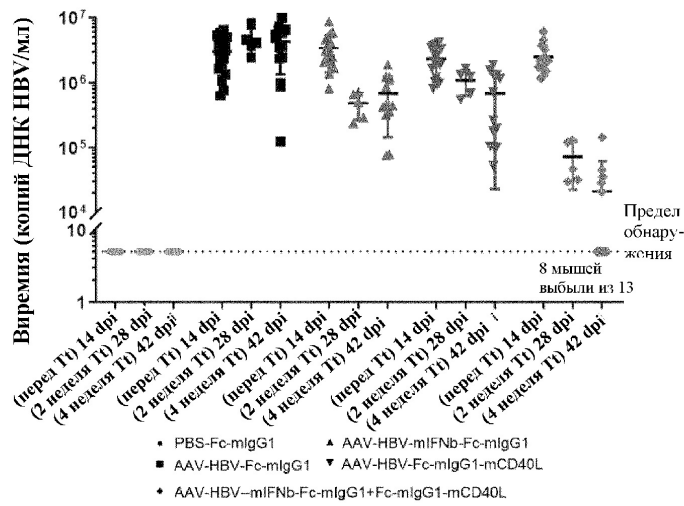


Фиг. 18А



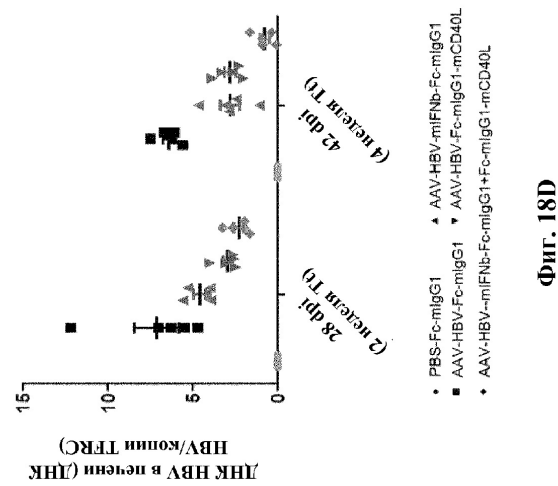
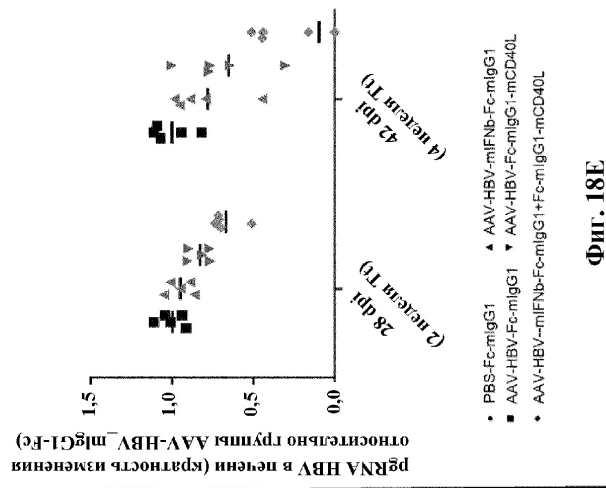
Фиг. 18В

25/28

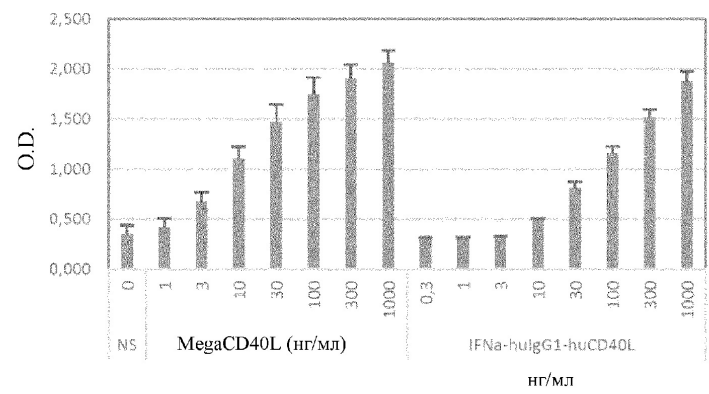


Фиг. 18С

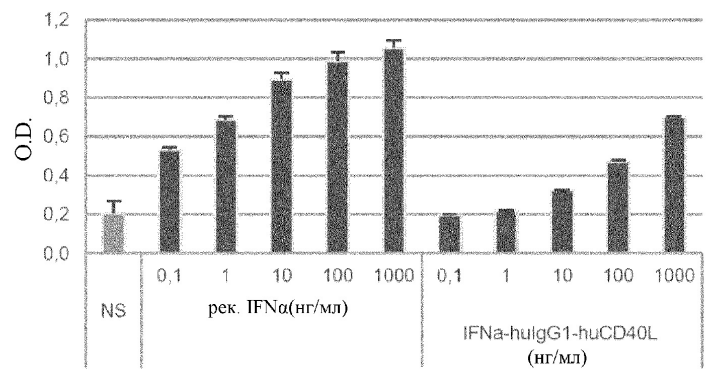
26/28



27/28

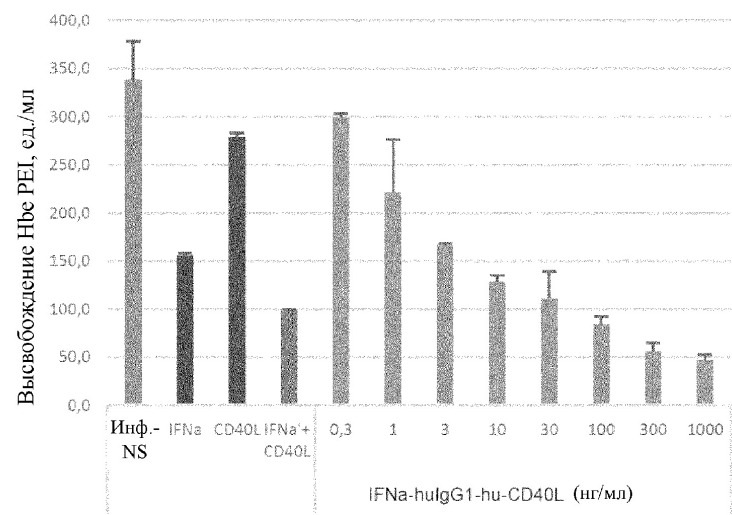


Фиг. 19А



Фиг. 19В

28/28



Фиг. 19С