



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718283-0 A2



(22) Data de Depósito: 18/10/2007
(43) Data da Publicação: 12/11/2013
(RPI 2236)

(51) Int.Cl.:
A61K 38/17
A61M 3/00
A61K 39/395
A61P 25/00

(54) Título: TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS
DESMIELINIZANTES

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 20/10/2006 US 60/862,343

(73) Titular(es): Biogen Idec Ma Inc, University Of North Carolina
At Chapel Hill

(72) Inventor(es): Jeffrey Browning, Jenny P-Y. Ting

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007081761 de
18/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/049053de
24/04/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DESMIELINIZANTES**".

Antecedentes da Invenção

O receptor beta (β) de Linfotoxina (LT β R) é um elemento da família do receptor do fator de necrose de tumor (TNFR). O receptor é expresso sobre a superfície das células no parênquima e estroma dos órgãos mais linfóides, mais é ausente nos linfócitos T e B. A sinalização através do LT β R pelo heterotrímero (LT) LT α/β é importante durante o desenvolvimento linfóide. O LT β R é também conhecido para ligar o ligando LIGHT (homólogo às linfotoxinas, exibe expressão induzível e compete com a glicoproteína D do vírus da herpes simples para HVEM, um receptor expresso pelos linfócitos T), o qual tem sido implicado em eventos de ativação da célula T, na periferia e no timo. O LT e LIGHT são expressos na superfície de linfócitos ativados. O bloqueio do percurso do LT com um LT β R atrativo solúvel tem sido mostrado como sendo efetivo no tratamento de doenças autoimunes em diversos modelos de animais.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se, em parte, na descoberta de que uma forma solúvel do LT β R (por exemplo, LT β R-Fc) pode efetivamente promover a remielinização em um sujeito. Consequentemente, a invenção proporciona métodos, composições (por exemplo, uma proteína de fusão de LT β R solúvel), dispositivos e kits de utilidade no tratamento de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla) em um sujeito, assim como, para monitoramento da remielinização no sujeito.

Em um aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio desmielinizante em um sujeito. O método inclui as etapas de:

(i) administrar a um sujeito uma dose de um LT β R solúvel (por exemplo, uma proteína de fusão de LT β R, tal como, LT β R-Fc) suficiente para promover a remielinização; e, opcionalmente,

(ii) monitorar o sujeito quanto à remielinização. Opcionalmente, o método pode também incluir a etapa de identificar um sujeito (por exemplo,

um ser humano (por exemplo, um paciente humano), em fase de adquirir ou em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante.

Em algumas modalidades o método pode incluir a etapa de selecionar um sujeito (por exemplo, um paciente humano) fundamentado em que o sujeito necessita de remielinização.

Em algumas modalidades, o método pode também incluir a etapa de classificar o sujeito (por exemplo, o paciente humano) como estando com necessidade de remielinização.

Em algumas modalidades, o método pode incluir ainda a etapa de classificar o sujeito (por exemplo, o paciente humano) como tendo um nível pré-selecionado de remielinização, por exemplo, nenhuma remielinização ou tendo algum nível de remielinização. Preferivelmente, o paciente é classificado como tendo remielinização, por exemplo, o paciente é classificado como tendo um nível pré-selecionado, por exemplo, um nível selecionado de um conjunto de níveis graduados de remielinização, por exemplo, uma quantidade mínima, intermediária ou uma quantidade maior de remielinização. O nível graduado ou quantidade de remielinização pode também ser expresso ou atribuído como um valor prudente, por exemplo, em uma escala de valores ascendentes, como, por exemplo, de 1-10, em que um primeiro marcador, por exemplo, um primeiro marcador de "10", indica uma maior quantidade de remielinização em um paciente do que no caso de se ter um segundo marcador mais baixo, por exemplo, um segundo marcador de "9". A classificação pode ser efetuada uma ou mais vezes. Pode ser desejável se classificar um paciente após um primeiro marco miliário previamente selecionado, por exemplo, um número previamente selecionado de administrações, um determinado período de tratamento, ou um nível previamente selecionado de um aumento ou diminuição de um ou mais sintomas. Opcionalmente, a classificação pode ser novamente executada em um segundo ou subsequente marco miliário, por exemplo, um marco miliário do mesmo tipo. Em uma modalidade correlata, um registro da classificação (por exemplo, o nível previamente selecionado de remielinização) do sujeito é feito, por exemplo, através de um registro legível por computador.

Em algumas modalidades, o sujeito é tratado com um LT β R solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de LT β R, tal como, LT β R-Fc). Em algumas modalidades, o LT β R solúvel é um polipeptídeo de fusão de LT β R-Fc tendo a sequência de aminoácido ilustrada na SEQ ID N°:1 (vide
5 abaixo).

O sujeito pode ser qualquer mamífero, incluindo, por exemplo, um camundongo, um coelho, um porquinho-da-índia, um macaco ou um humano (por exemplo, um paciente humano). O sujeito (por exemplo, um paciente humano) pode ser qualquer sujeito tendo ou se encontrando em risco
10 de desenvolver um distúrbio desmielinizante. Conforme aqui usado, um "distúrbio desmielinizante" é qualquer doença associada com a destruição ou remoção da mielina, a bainha gordurosa que envolve e isola as fibras nervosas dos nervos. Os distúrbios desmielinizantes incluem, por exemplo, Esclerose Múltipla (por exemplo, Esclerose Múltipla Reincidente/Remitente, Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, Esclerose Múltipla Reincidente Progressiva, Esclerose Múltipla Primária Progressiva e Esclerose Múltipla Aguda Fulminante), Mielinólise Pontina Central, Encefalomielite Aguda Disseminada, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Panencefalite Subaguda Esclerosante, Encefalomielite Pós-infecciosa, Polineuropatia Desmielinizante
15 Inflamatória Crônica, Síndrome de Guillain-Barre, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Doença de Devic, Esclerose Concêntrica de Balo e uma Leucodistrofia (por exemplo, Leucodistrofia Metacromática, doença de Krabbe, Adrenoleucodistrofia, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Canavan, Ataxia de Infância com Hipomielinização Central, doença de Alexander ou doença de Refsum). Um paciente humano tendo um distúrbio desmielinizante pode apresentar um ou mais sintomas de um distúrbio desmielinizante, tal como, mas sem que seja a isso limitado, redução de visão, dor-
20 mência, fraqueza nas extremidades, tremores ou espasticidade, intolerância ao calor, redução da fala, incontinência, vertigem ou propriocepção reduzida (por exemplo, equilíbrio, coordenação, sentido da posição do limbo). Um humano (por exemplo, um paciente humano) com um histórico familiar de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, uma predisposição genética para
25
30

um distúrbio desmielinizante) ou que exibe sintomas brandos ou não frequentes de um distúrbio desmielinizante descrito acima, pode ser, para o objetivo do método, considerado em risco de desenvolvimento de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla).

5 Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel pode ser administrado ao sujeito numa quantidade, frequência e/ou por um período de tempo suficiente para induzir a remielinização no sujeito.

 Em algumas modalidades, com o objetivo de induzir a remielinização em um sujeito, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) é administrado uma vez ao sujeito. Em
10 outras modalidades, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) é administrado ao sujeito mais de uma vez, por exemplo, uma vez a cada 3 a 10 dias; pelo menos duas vezes e não mais que uma vez a cada 5 a 20 dias; pelo menos duas vezes e não mais que
15 uma vez a cada 28 a 31 dias; semanalmente; bissemanalmente; mensalmente; semanalmente, durante um período de pelo menos 4 semanas; bissemanalmente, durante um período de pelo menos 6 semanas; ou mensalmente, durante um período de pelo menos 6 meses.

 Em algumas modalidades, uma adequada dose de partida do
20 $LT\beta R$ solúvel em experimentos para determinar uma dosagem (por exemplo, a quantidade suficiente para induzir a remielinização em um sujeito) é de 0,001 mg de $LT\beta R$ solúvel por quilograma de peso do corpo do sujeito.

 Em algumas modalidades, uma adequada dose ou dose de partida é determinada por diversos fatores subjetivos, específicos do paciente,
25 tais como, sem que seja a isso limitado, sexo, idade, peso, saúde física ou qualquer outro fator aqui descrito.

 Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) é administrado a um sujeito pela via intravenosa ou parenteral (por exemplo, pela via subcutânea, intramuscular, intranasal ou oral).
30

 Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) pode ser administrado a

um sujeito como uma monoterapia.

Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) pode ser administrado a um sujeito como uma terapia combinatória com outro tratamento, por exemplo, outro tratamento para um distúrbio desmielinizante (por exemplo, qualquer dos distúrbios desmielinizantes aqui descritos (por exemplo, Esclerose Múltipla)). Por exemplo, a terapia combinatória pode incluir a administração ao sujeito (por exemplo, um paciente humano), um ou mais adicionais agentes terapêuticos que proporcionam um benefício terapêutico ao sujeito, o qual apresenta ou se encontra em risco de desenvolvimento de um distúrbio desmielinizante. Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel e o dito um ou mais adicionais agentes são administrados ao mesmo tempo. Em outras modalidades, o $LT\beta R$ solúvel é administrado inicialmente e o dito um ou mais agentes adicionais são administrados em seguida. Em algumas modalidades, o dito um ou mais agentes adicionais são administrados inicialmente e o $LT\beta R$ solúvel é administrado em seguida. O $LT\beta R$ solúvel pode substituir ou aumentar uma terapia anteriormente ou atualmente administrada. Por exemplo, após tratamento com o $LT\beta R$, a administração de um ou mais agentes adicionais pode cessar ou diminuir, por exemplo, ser administrada em níveis inferiores. Em outras modalidades, a administração da terapia prévia é mantida. Em algumas modalidades, uma terapia prévia será mantida até o nível em que o $LT\beta R$ alcance um nível suficiente para proporcionar um efeito terapêutico. As duas terapias podem ser administradas em combinação.

Em algumas modalidades, um humano que recebe uma primeira terapia para um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla), por exemplo, Beta Interferon 1a (Avonex), Beta Interferon 1b (Rebif), acetato de glatiramer (Copaxona), mitoxantrona (Novantrona), azatiprina (Imuran), ciclofosfamida (Citoxan ou Neosar), ciclosporina (Sandimmune), metotrexato, Cladribine (Leustatin), metilprednisona (Depo-Medrol ou Solu-Medrol), prednisona (Deltasona), prednisolona (Delta-Cortef), dexametasona (Medrol ou Decadron), hormônio adreno-corticotrófico (ACTH), ou Corticotropin (Ac-

thar), pode também ser administrado de um LT β R solúvel, por exemplo, LT β R-Fc. Em algumas modalidades, quando o humano recebe a administração do LT β R solúvel, a primeira terapia é interrompida. Em outras modalidades, o humano é monitorado quanto a um primeiro resultado previamente selecionado, por exemplo, uma melhoria em um ou mais sintomas de um distúrbio desmielinizante (tal como, um aumento da remielinização), por exemplo, quaisquer dos sintomas de distúrbios desmielinizantes aqui descritos. Em algumas modalidades, quando é observado o primeiro resultado previamente selecionado, o tratamento com o LT β R solúvel é diminuído ou interrompido. Em algumas modalidades, o humano é depois monitorado quanto a um segundo resultado previamente selecionado, após o tratamento com o LT β R solúvel ser interrompido, por exemplo, quando piora de um sintoma de um distúrbio desmielinizante. Quando o segundo resultado previamente selecionado é observado, a administração do LT β R solúvel ao humano é reiniciada ou aumentada, ou o humano recebe a administração com um LT β R solúvel ou uma quantidade aumentada de LT β R solúvel, dentro de um primeiro regime terapêutico.

Em uma modalidade, um humano que recebe uma primeira terapia para um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla ou qualquer outro distúrbio desmielinizante aqui descrito), sendo depois tratado com um LT β R solúvel, por exemplo, um LT β R-Fc, continua a receber a primeira terapia na mesma quantidade ou numa quantidade reduzida. Em outra modalidade, o tratamento com a primeira terapia supera durante um determinado tempo o tratamento com o LT β R solúvel, porém, o tratamento com a primeira terapia é subsequentemente interrompido.

Em algumas modalidades, o LT β R solúvel pode ser administrado a um sujeito receptor de uma terapia anti-TNF (por exemplo, Humira, Enbrel ou Remicade). Em algumas modalidades, o sujeito que recebe a terapia anti-TNF apresenta um distúrbio autoimune, tal como, mas sem que seja a isso limitado, artrite reumatóide.

O monitoramento de um sujeito (por exemplo, um paciente humano) quanto à remielinização, conforme aqui definida, significa avaliar o

sujeito quanto a uma mudança, por exemplo, uma melhoria em um ou mais parâmetros que são indicativos da remielinização, por exemplo, alguém pode monitorar a melhoria em um ou mais sintomas de um distúrbio desmielinizante. Tais sintomas incluem quaisquer dos sintomas de um distúrbio desmielinizante aqui descrito. A remielinização pode também ser monitorada através de métodos que incluem a determinação direta do estado da mielina no sujeito, por exemplo, alguém pode medir a massa de matéria branca usando formação de imagem por ressonância magnética (MRI) ou medir a espessura das fibras da mielina usando uma varredura do cérebro por espectroscopia de ressonância magnética (MRS). Em algumas modalidades, a avaliação é realizada, pelo menos, 1 hora, por exemplo, pelo menos, 2, 4, 6, 8, 12, 24, ou 48 horas ou, pelo menos, 1 dia, 2 dias, 4 dias, 10 dias, 13 dias, 20 dias ou mais ou, pelo menos, 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 10 semanas, 13 semanas, 20 semanas ou mais, depois de uma administração, preferivelmente, a primeira administração do LT β R solúvel. O sujeito pode ser avaliado em um ou mais dos seguintes períodos: antes de começar o tratamento; durante o tratamento; ou depois de um ou mais elementos do tratamento terem sido administrados. A avaliação pode incluir avaliar a necessidade de posterior tratamento, por exemplo, avaliação quanto a uma dosagem, frequência de administração ou duração do tratamento ser alterado. Também, pode se incluir a necessidade de se adicionar ou parar uma selecionada modalidade terapêutica, por exemplo, adição ou interrupção de quaisquer dos tratamentos para distúrbios desmielinizantes aqui descritos. Por exemplo, a administração continuada do LT β R solúvel pode ser feita com um ou mais agentes adicionais de tratamento, se necessário. Numa modalidade preferida, se for obtido um resultado previamente selecionado da avaliação, é executada uma etapa adicional, por exemplo, o sujeito recebe a administração de outro tratamento ou outra avaliação ou teste é realizado. O nível da remielinização pode ser usado para fazer uma determinação sobre a proteção do paciente, por exemplo, uma seleção ou modificação de um curso de tratamento ou a decisão de uma terceira parte em reembolsar o tratamento.

Em algumas modalidades, o monitoramento de um sujeito (por exemplo, um paciente humano) quanto à remielinização pode também incluir monitorar uma redução do tamanho ou número de lesões inflamatórias (isto é, escleroses), usando, por exemplo, exames de Formação de Imagem por Ressonância Magnética (MRI), exames de Tomografia por Emissão de Pósi-
5 tron (PET), Formação de Imagem Ponderada por Difusão (DW-I ou DW-MRI), Formação de Imagem do Tensor por Difusão, Mielografia, Transferên-
cia de Magnetização. Em algumas modalidades, o monitoramento de um
sujeito quanto à remielinização pode incluir a detecção no fluido cerebroes-
10 pinhal da presença de, por exemplo: (i) proteínas anormais, tais como, frag-
mentos minúsculos de mielina; (ii) elevados níveis de ou tipos específicos de
linfócitos; e/ou (iii) níveis anormais de moléculas de imunoglobulina (IgG) no
fluido obtido de um puncionamento lombar (isto é, puncionamento espinhal).
Em outras modalidades, o monitoramento de um sujeito quanto à remielini-
15 zação pode incluir a determinação de uma mudança na neuropsicologia do
sujeito (por exemplo, a situação de diversas capacidades, tais como, a me-
mória, a aritmética, a atenção, o juízo e a razão). Em algumas modalidades,
o monitoramento de um sujeito (por exemplo, um paciente humano) quanto à
remielinização pode envolver o teste de uma urina do paciente quanto à di-
20 minuição dos níveis de material tipo proteína básica de mielina (MBPLM),
cuja substância se torna elevada na medida em que ocorrem danos axonais
durante a progressão da doença. Em algumas modalidades, onde o distúrbio
desmielinizante afeta os olhos ou a visão de um sujeito, o monitoramento de
um sujeito quanto à remielinização pode envolver o teste de melhorias, por
25 exemplo, na cegueira de cor.

Em um aspecto, a descrição caracteriza um método de avaliar um sujeito, para determinar, por exemplo, se um sujeito está respondendo ou não a um tratamento para um distúrbio desmielinizante, por exemplo, uma terapia que aumenta a remielinização em um sujeito, tal como, a admi-
30 nistração de um $LT\beta R$ solúvel. O método inclui a provisão de um valor de referência (por exemplo, um valor de administração prévia) para o nível ou estado da mielina no sujeito e, opcionalmente, administrar ao sujeito um me-

dicamento que aumente a remielinização (por exemplo, um $LT\beta R$ solúvel, por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc). Nas modalidades onde um medicamento é administrado, o método também inclui a provisão de um valor de pós-administração para o nível ou estado da mielina no sujeito (por exemplo, o nível ou estado da mielina após a administração de uma terapia de remielinização) e comparação do valor de pós-administração com o valor de referência, dessa forma, avaliando o sujeito, por exemplo, determinando se o sujeito está respondendo ou não à terapia. O valor de pós-administração (isto é, o valor correspondente ao estado ou nível da mielina em um sujeito após uma terapia de remielinização) pode ser determinado, por exemplo, através de quaisquer dos métodos de exame aqui descritos. O valor de referência (isto é, o estado ou nível de mielina em um sujeito antes do tratamento com uma terapia de remielinização) pode também ser determinado, por exemplo, através de quaisquer dos métodos de exame aqui descritos.

Em algumas modalidades, o método inclui a atribuição de uma classe ao sujeito e, opcionalmente, o registro da atribuição, por exemplo, em um registro legível de computador.

Em algumas modalidades, a avaliação inclui a determinação se o sujeito está respondendo. Em outras modalidades, a avaliação inclui a determinação se o sujeito não está respondendo.

Em algumas modalidades, a avaliação inclui a provisão de informação, pela qual se toma uma decisão sobre o sujeito.

Em algumas modalidades, o método inclui ainda a etapa de selecionar o sujeito para um tratamento previamente selecionado.

Em algumas modalidades, o método inclui ainda a etapa de selecionar um período de duração de tratamento de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla) em um sujeito.

Em algumas modalidades, uma determinação de que um sujeito está respondendo indica que um período mais curto de duração do tratamento pode, deve, será ou é administrado ao sujeito (por exemplo, mais curto que o tratamento que é recomendado para um sujeito que não está res-

pondendo à terapia ou um período mais curto de duração que o atualmente usado com as terapias existentes para os distúrbios desmielinizantes e, opcionalmente, que a indicação é introduzida em um sistema de registro).

5 Em algumas modalidades, uma determinação de que um sujeito está respondendo indica que um período mais curto de duração do tratamento é contra-indicado para o sujeito (por exemplo, uma duração mais curta que a atualmente usada nos tratamentos existentes para os distúrbios desmielinizantes, por exemplo, quaisquer dos tratamentos para distúrbios desmielinizantes aqui descritos) e, opcionalmente, que a indicação é introduzida em um sistema de registro.

10 Em algumas modalidades, a provisão de comparação de um valor de pós-administração com um valor de referência inclui: provisão de uma determinação de um nível de pós-administração de mielina em um sujeito em um primeiro ponto de tempo (por exemplo, quando o primeiro ponto de tempo é 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou mais dias; 3, 4, 5, 6, 8 ou mais semanas; 3, 4, 6, 12 ou mais meses), após o começo da administração da terapia de remielinização (por exemplo, mediante uso de $LT\beta R$ solúvel); provisão de uma determinação de um valor de referência do estado ou nível de mielina no sujeito em um segundo ponto de tempo que é anterior ao primeiro

15 ponto de tempo (por exemplo, quando o segundo ponto de tempo é anterior ou está dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, ou 5 dias do começo da administração de uma terapia de remielinização (por exemplo, mediante uso de $LT\beta R$ solúvel); e provisão de uma comparação do nível de pós-administração e valor de referência de uma mielina de um sujeito, em que níveis crescentes de mielina em um sujeito (por exemplo, os níveis diferindo de não mais que cerca de 60%, cerca de 50%, cerca de 40%, cerca de 30%, cerca de 20%, cerca de 10%, cerca de 5%, cerca de 2%, ou cerca de 1%) entre o nível de pós-administração e o valor de referência, indicam que o sujeito está respondendo.

20 25 30 Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de seleção de uma classe de pagamento para um curso de tratamento de uma terapia de remielinização (por exemplo, um $LT\beta R$ solúvel, por exemplo, um polipep-

tídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) para um paciente que apresenta um distúrbio desmielinizante, por exemplo, Esclerose Múltipla. O método inclui a provisão (por exemplo, recepção) de uma avaliação se o paciente está ou não respondendo a uma terapia para um distúrbio desmielinizante; e
5 executa pelo menos uma ação de (1) se o paciente estiver respondendo (por exemplo, ocorre a remielinização no paciente), seleciona uma primeira classe de pagamento, e (2) se o sujeito não estiver respondendo (por exemplo, nenhuma ocorrência de remielinização no paciente) seleciona uma segunda classe de pagamento. A terapia pode incluir um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo,
10 um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc). A terapia pode também incluir uma ou mais de quaisquer outras terapias para distúrbios desmielinizantes aqui descritas. Em algumas modalidades, a terapia é do tipo que aumenta a remielinização em um paciente, tal como, uma terapia que utiliza um $LT\beta R$ solúvel.

15 Em algumas modalidades, a atribuição ao paciente é para a primeira classe de pagamento e a atribuição autoriza o pagamento para um curso de tratamento para uma primeira duração. Em algumas modalidades, o paciente está respondendo a uma terapia para um distúrbio desmielinizante e uma duração de tratamento inferior a 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 ou 2
20 semanas é autorizada.

Em algumas modalidades, a atribuição ao paciente é para a segunda classe de pagamento e a atribuição autoriza o pagamento para um curso de tratamento para uma segunda duração. Em algumas modalidades, o paciente não está respondendo a uma terapia para um distúrbio desmielinizante e uma duração de tratamento superior a 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8,
25 4 ou 2 semanas é autorizada.

Em algumas modalidades, a determinação se um paciente está respondendo a uma terapia é feita mediante avaliação do sujeito quanto a uma mudança, por exemplo, uma melhoria em um ou mais parâmetros que
30 sejam indicativos de remielinização, por exemplo, o monitoramento da melhoria de um ou mais sintomas de um distúrbio desmielinizante. Tais sintomas incluem quaisquer sintomas de um distúrbio desmielinizante aqui des-

crito. A remielinização pode também ser monitorada através de métodos que incluem a determinação direta do estado da mielina em um sujeito, por exemplo, a possibilidade de se medir a massa de matéria branca usando formação de imagem por ressonância magnética (MRI), a medição da espessura de fibras de mielina usando um exame de varredura do cérebro por espectroscopia de ressonância magnética (MRS) ou qualquer outra avaliação direta aqui descrita.

Em outra modalidade, a determinação se um paciente está respondendo a uma terapia pode também ser avaliada por meio de qualquer outra determinação ou método aqui descrito, incluindo, sem que seja a isso limitado, o monitoramento de um paciente para redução do tamanho ou número de lesões inflamatórias (isto é, esclerose) presentes no paciente; o monitoramento de um fluido cerebrospinal para uma redução da presença ou quantidade de: (i) proteínas anormais, tais como, fragmentos minúsculos de mielina; (ii) elevados níveis de ou tipos específicos de linfócitos; e/ou (iii) níveis anormais de moléculas de imunoglobulina (IgG); o monitoramento de um paciente quanto a uma mudança positiva na neuropsicologia (por exemplo, a situação de diversas capacidades, tais como, a memória, a aritmética, a atenção, o juízo e a razão); e/ou o monitoramento da urina do paciente quanto à diminuição dos níveis de material tipo proteína básica de mielina (MBPLM).

Em algumas modalidades, pelo menos, uma melhoria de 5% (por exemplo, pelo menos, 10%; pelo menos, 15%; pelo menos, 20%; pelo menos, 25%; pelo menos, 30%; pelo menos, 35%; pelo menos, 40%; pelo menos, 50%; pelo menos, 60%; pelo menos, 70%) em um ou mais sintomas de um distúrbio desmielinizante ou outra indicação aqui descrita, após uma terapia de remielinização (por exemplo, uma terapia que induza a remielinização em um sujeito, por exemplo, uma terapia que utiliza, por exemplo, um $LT\beta R$ solúvel) é suficiente para classificar o paciente como respondendo à terapia.

Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de provisão de informação sobre como tomar uma decisão sobre um sujeito humano

(por exemplo, um paciente) ou tomar tal decisão. O método inclui a provisão (por exemplo, recepção) de uma avaliação de um paciente, em que a avaliação foi feita por um método aqui descrito, por exemplo, determinando se um paciente apresenta ou está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante ou se é um paciente que se encontra com necessidade de ou, provavelmente, de se beneficiar de um aumento de remielinização; provisão de uma determinação de um estado, nível ou quantidade de pós-administração de mielina em um paciente (por exemplo, o grau de intensidade da remielinização); dessa forma, proporcionando um valor de administração; proporcionando uma comparação do nível de pós-administração com um valor de referência (por exemplo, o nível de mielina presente em um paciente antes do tratamento); e, dessa forma, proporcionando informação de como tomar uma decisão sobre um paciente ou, então, tomar tal decisão.

Em algumas modalidades, o método inclui tomar a decisão sobre o paciente.

Em outras modalidades, o método também inclui comunicar a informação a uma outra parte (por exemplo, mediante um computador, CD, telefone, fax, e-mail ou carta).

Em algumas modalidades, o método inclui o registro da informação, por exemplo, em um registro legível por computador ou em um arquivo do paciente.

Em algumas modalidades, a decisão inclui selecionar um paciente para pagamento, realizar ou autorizar o pagamento para um primeiro curso de ação, se o paciente estiver respondendo a uma terapia para um distúrbio desmielinizante (por exemplo, uma terapia que aumenta a remielinização em um paciente) e para um segundo curso de ação, se o paciente não estiver respondendo a uma terapia para um distúrbio desmielinizante.

Em algumas modalidades, a decisão inclui selecionar um primeiro curso de ação se o valor de pós-administração apresentar uma primeira predeterminada relação com um valor de referência (por exemplo, o valor de pós-administração é superior ao valor de referência), e selecionar um segundo curso de ação se o valor de pós-administração apresentar uma se-

gunda predeterminada relação com o valor de referência (por exemplo, o valor de pós-administração é inferior ao valor de referência).

Em algumas modalidades, a decisão inclui selecionar um primeiro curso de ação se o paciente estiver respondendo e um segundo curso de
5 ação se o paciente não estiver respondendo a uma terapia para um distúrbio desmielinizante (por exemplo, uma terapia que aumente a remielinização em um paciente).

Em algumas modalidades, o paciente está respondendo e o curso de ação é uma autorização de um curso de terapia. Em algumas modali-
10 dades, o curso de terapia é mais curto do que aquele provido para um paciente similar que não está respondendo, por exemplo, o curso de terapia é inferior a 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 ou 2 semanas.

Em algumas modalidades, o paciente está respondendo a uma terapia e o curso de ação é designar o paciente para uma primeira classe.
15 Em algumas modalidades, a atribuição da primeira classe irá possibilitar o pagamento de um tratamento proporcionado ao paciente. Em algumas modalidades, o pagamento é feito por uma primeira parte para uma segunda parte. Em algumas modalidades, a primeira parte é uma parte diferente do paciente. Em algumas modalidades, a primeira parte é selecionada de um
20 pagador de uma terceira parte, uma companhia de seguros, um empregador, um plano de saúde mantido pelo empregador, por HMO ou uma entidade governamental. Em algumas modalidades, a segunda parte é selecionada dentre um paciente, um provedor de proteção de saúde, um médico, um HMO, um hospital, uma entidade governamental ou uma entidade que vende
25 ou fornece o fármaco. Em algumas modalidades, a primeira parte é uma companhia de seguros e a segunda parte é selecionada dentre um paciente, um provedor de proteção de saúde, um médico, um HMO, uma entidade governamental ou uma entidade que vende ou fornece o fármaco. Em algumas
30 modalidades, a primeira parte é uma entidade governamental e a segunda parte é selecionada dentre um paciente, um provedor de proteção de saúde, um médico, um HMO, uma entidade governamental ou uma entidade que vende ou fornece o fármaco.

Em algumas modalidades, o paciente não está respondendo e o curso de ação é a autorização de um curso de terapia. Em algumas modalidades, o curso de terapia é maior que aquele que é provido para um paciente similar que está respondendo a uma terapia para um distúrbio desmielinizante (por exemplo, uma terapia que aumenta a remielinização em um sujeito), por exemplo, o curso de terapia é superior a 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 ou 2 semanas.

Em algumas modalidades, o sujeito não está respondendo e o curso de ação é designar o paciente para uma segunda classe. Em algumas modalidades, a atribuição da segunda classe irá possibilitar o pagamento de um tratamento proporcionado ao paciente, por exemplo, um tratamento por um período de tempo que é maior que um período previamente selecionado (por exemplo, maior que o período de tratamento para um paciente que está melhor respondendo). Em algumas modalidades, o pagamento é feito por uma primeira parte para uma segunda parte. Em algumas modalidades, a primeira parte é uma parte diferente do paciente. Em algumas modalidades, a primeira parte é selecionada de um pagador de uma terceira parte, uma companhia de seguros, um empregador, um plano de saúde mantido pelo empregador, por HMO ou uma entidade governamental. Em algumas modalidades, a segunda parte é selecionada dentre um paciente, um provedor de proteção de saúde, um médico, um HMO, um hospital, uma entidade governamental ou uma entidade que vende ou fornece o fármaco. Em algumas modalidades, a primeira parte é uma companhia de seguros e a segunda parte é selecionada dentre um paciente, um provedor de proteção de saúde, um médico, um HMO, uma entidade governamental ou uma entidade que vende ou fornece o fármaco.

Em algumas modalidades, o paciente é do tipo que apresenta ou que está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante, tal como, Esclerose Múltipla, ou qualquer outro distúrbio desmielinizante aqui descrito.

Em outro aspecto, a presente descrição caracteriza um método de seleção de uma classe de pagamento para um curso de tratamento com uma terapia de remielinização para um sujeito que apresenta ou que está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante, e/ou um sujeito em
5 necessidade de ou, provavelmente, para se beneficiar do aumento de remielinização. O método inclui a identificação do sujeito como um sujeito que está respondendo à terapia, e a aprovação, fabricação, autorização, recepção, transmissão ou outro modo de permissão de pagamento de um selecionado curso de tratamento, por exemplo, um curso mais curto de tratamento (por
10 exemplo, inferior a 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 ou 2 semanas) do que se o sujeito tivesse sido identificado como um sujeito não respondedor a uma terapia.

Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio desmielinizante em um humano, cujo método inclui a
15 etapa de administrar a um sujeito (por exemplo, um humano, isto é, um paciente humano) uma dose de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como $LT\beta R$ -Fc), em que a dita administração é suficiente para que a remielinização ocorra no humano. Opcionalmente, o método pode incluir a etapa de identificar um sujeito, como um sujeito que apresenta
20 ou está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante. Opcionalmente, o método também pode incluir a etapa de monitorar o sujeito quanto à remielinização. O sujeito pode ser qualquer sujeito dentre os aqui descritos. O distúrbio desmielinizante pode ser qualquer distúrbio desmielinizante dentre os aqui descritos (por exemplo, Esclerose Múltipla). O $LT\beta R$ solúvel pode
25 ser de qualquer das dosagens aqui descritas (por exemplo, consultar quaisquer dos métodos de administração descritos acima). Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como $LT\beta R$ -Fc), pode ser administrado na forma de uma monoterapia ou em combinação com uma ou mais adicionais terapias para um distúrbio desmie-
30 linizante, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel pode ser administrado a um sujeito que esteja recebendo uma terapia anti-TNF (por exemplo, Humira, Enbrel ou Remicade). Um sujeito pode ser

identificado como um sujeito que apresenta ou que está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante usando quaisquer dos métodos aqui descritos. O monitoramento de um sujeito (por exemplo, um paciente humano) quanto à remielinização pode incluir quaisquer dos métodos aqui descritos.

5 Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratamento de um distúrbio desmielinizante em um humano, cujo método inclui as etapas de: (i) administrar a um humano uma dose de um $LT\beta R$ solúvel suficiente para promover a remielinização; e (ii) classificar o humano como tendo um nível previamente selecionado de remielinização. Opcionalmente, o método pode incluir a etapa de monitorar o humano quanto à remielinização. O método também pode, opcionalmente, incluir a etapa de identificar um humano, como um que apresenta ou está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante ou como um humano em necessidade de ou provavelmente de se beneficiar de um aumento de remielinização. O distúrbio desmielinizante pode ser qualquer distúrbio desmielinizante dentre os aqui descritos (por exemplo, Esclerose Múltipla). O $LT\beta R$ solúvel pode ser de qualquer das dosagens aqui descritas. A administração do $LT\beta R$ solúvel a um sujeito pode incluir quaisquer das rotas, dosagens ou esquemas aqui descritos (por exemplo, consultar quaisquer dos métodos de administração descritos acima). Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como $LT\beta R$ -Fc), pode ser administrado na forma de uma monoterapia ou em combinação com uma ou mais adicionais terapias para um distúrbio desmielinizante, conforme descrito acima.

10 Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel pode ser administrado a um sujeito que esteja recebendo uma terapia anti-TNF (por exemplo, Humira, Enbrel ou Remicade). O monitoramento de um sujeito (por exemplo, um paciente humano) quanto à remielinização pode incluir quaisquer dos métodos aqui descritos. Métodos exemplificativos para classificar a remielinização em um humano (por exemplo, um paciente) são descritos acima.

25 Em outro aspecto, a invenção também proporciona um método de promoção da remielinização. O método inclui as etapas de: (i) administrar

a um humano que esteja recebendo uma terapia anti-TNF uma dose efetiva de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como $LT\beta R$ -Fc) e, opcionalmente, (ii) monitorar o humano quanto à remielinização. O método pode também, opcionalmente, incluir a etapa de identificar um sujeito, como um que apresenta ou está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante resultante de uma terapia anti-TNF. O sujeito pode ser qualquer sujeito dentre os aqui descritos. A administração do $LT\beta R$ solúvel a um sujeito pode incluir quaisquer das rotas, dosagens ou esquemas aqui descritos (por exemplo, consultar quaisquer dos métodos de administração descritos acima). Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como $LT\beta R$ -Fc), pode ser administrado na forma de uma monoterapia ou em combinação com uma ou mais adicionais terapias para um distúrbio desmielinizante, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel pode ser administrado a um sujeito que esteja recebendo uma terapia anti-TNF, por exemplo, Humira, Enbrel ou Remicade. Um sujeito pode ser identificado como um que apresenta ou está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante usando quaisquer dos métodos aqui descritos. O monitoramento de um sujeito (por exemplo, um paciente humano) quanto à remielinização pode incluir quaisquer dos métodos aqui descritos (vide os métodos exemplificativos descritos acima).

Em outro aspecto, a invenção caracteriza um método de seleção de um paciente, como um que esteja em necessidade ou que possa se beneficiar da administração de um $LT\beta R$ solúvel. O método inclui a etapa de determinar se um paciente está em necessidade de ou se o paciente pode se beneficiar da remielinização. O método pode também incluir a etapa de tratar o paciente selecionado com uma forma solúvel de $LT\beta R$. Os métodos de seleção de um paciente podem incluir quaisquer dos métodos aqui exemplificados, incluindo, por exemplo, o monitoramento de um ou mais sintomas de um distúrbio desmielinizante ou quaisquer das determinações diretas do estado da mielina em um sujeito, conforme descrito acima. O $LT\beta R$ solúvel pode ser qualquer um dentre aqueles descritos acima. A dose, fre-

quência de administração (isto é, programação) e duração do tratamento pode ser qualquer uma dentre aquelas descritas acima.

Em algumas modalidades do método, o paciente é um paciente diagnosticado com um distúrbio desmielinizante. Em outras modalidades do método, o paciente é um paciente que apresenta um ou mais sintomas associados a um distúrbio desmielinizante, tais como, quaisquer dos sintomas aqui descritos.

Em outro aspecto, a invenção proporciona um método de selecionar uma dose, rota de administração, frequência de administração e/ou duração de tratamento de um $LT\beta R$ solúvel a um paciente. O método inclui as etapas de: (i) avaliar o paciente quanto a um ou mais fatores específicos do paciente, e (ii) selecionar uma dose, frequência de administração e/ou duração de tratamento, baseado na determinação de um ou mais fatores, e (iii) opcionalmente, quando adequado, administrar ao paciente uma dose de $LT\beta R$ solúvel, conforme a dose, frequência de administração e/ou duração de tratamento determinados na etapa (ii). O método pode também incluir a etapa de selecionar um paciente como um que apresenta ou está em risco de desenvolver um distúrbio desmielinizante. Conseqüentemente, o paciente pode ser do tipo que apresenta ou tem a possibilidade de desenvolver um distúrbio desmielinizante. Conseqüentemente, o paciente pode ser um que apresenta ou tem a possibilidade de desenvolver um distúrbio desmielinizante. O método pode também incluir a etapa de monitorar o paciente quanto à remielinização seguinte ao tratamento. O $LT\beta R$ solúvel pode ser qualquer um dentre aqueles descritos.

Em algumas modalidades, o paciente pode ser determinado como não estando em necessidade de ou de ter a possibilidade de se beneficiar da administração de um $LT\beta R$ solúvel.

Em outro aspecto, a invenção proporciona um dispositivo de liberação designado para administração intravenosa, subcutânea ou intramuscular de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) a um sujeito (por exemplo, um humano, isto é, um paciente humano) que apresenta um distúrbio desmielinizante, em que a

administração é suficiente para que ocorra a remielinização no sujeito. O dispositivo de liberação pode ser qualquer dispositivo de liberação adequado aqui descrito, incluindo, por exemplo, uma seringa. O distúrbio desmielinizante pode ser qualquer distúrbio desmielinizante aqui descrito (por exemplo, Esclerose Múltipla). O sujeito pode ser quaisquer dos sujeitos aqui descritos. O $LT\beta R$ solúvel pode ser quaisquer dos polipeptídeos de $LT\beta R$ aqui descritos.

Em algumas modalidades, o dispositivo de liberação contém uma dose unitária de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc), em que a dose unitária é suficiente para aumentar a remielinização.

Doses de aproximadamente 0,001 mg/kg de um $LT\beta R$ solúvel são esperadas como sendo adequados pontos de partida para otimização de doses de tratamento.

Em algumas modalidades, o dispositivo de liberação contém um $LT\beta R$ solúvel liofilizado (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc).

Em outro aspecto, a invenção caracteriza um kit contendo (i) uma ou mais doses unitárias de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) e (ii) reagentes e instruções de como realizar o teste para a remielinização. As instruções de como realizar o teste para a remielinização podem incluir instruções para quaisquer dos métodos de determinação de remielinização aqui descritos (vide acima).

Em algumas modalidades, o kit é para o tratamento de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla).

Em outro aspecto, a invenção caracteriza um dispositivo de liberação contendo dois compartimentos, em que o primeiro compartimento contém uma dose unitária de um $LT\beta R$ solúvel liofilizado (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc), em que a dose unitária é suficiente para que ocorra a remielinização em um sujeito (por exemplo, um humano, isto é, um paciente humano); e o segundo compartimento contém um líquido para reconstituição do $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc), antes da administração ao sujei-

to. O dispositivo de liberação pode ser qualquer dispositivo de liberação adequado aqui descrito, incluindo, por exemplo, uma seringa. O sujeito pode ser qualquer um dos sujeitos aqui descritos. O $LT\beta R$ solúvel pode ser qualquer um dentre os polipeptídeos de $LT\beta R$ solúvel aqui descritos. O líquido
5 pode ser qualquer diluente farmacologicamente aceitável aqui descrito, podendo incluir, por exemplo, um tampão (por exemplo, solução salina tampoadada de fosfato) ou água destilada e/ou esterilizada.

Em algumas modalidades, o dispositivo de liberação contém uma dose unitária de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc), de modo que
10 a administração do $LT\beta R$ solúvel reconstituído (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) a um sujeito possa liberar ao mesmo, pelo menos, cerca de 0,001 mg do $LT\beta R$ solúvel por kg de peso do corpo do sujeito.

Em outro aspecto, a invenção proporciona um método de instruir um paciente que apresenta um distúrbio desmielinizante, para tratamento do
15 distúrbio desmielinizante do paciente, cujo método inclui as etapas de: (i) prover o paciente com, pelo menos, duas doses unitárias de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um $LT\beta R$ -Fc); e (ii) instruir o paciente para auto-administrar as doses unitárias pela via subcutânea, uma dose de cada vez, em que a dose unitária do $LT\beta R$ -Fc é suficiente para induzir a remielinização no paciente. Opcionalmente, o método pode incluir a etapa de instruir o paciente
20 para se auto-monitorar quanto à remielinização. O distúrbio desmielinizante pode ser qualquer um dentre aqueles aqui descritos, como, por exemplo, Esclerose Múltipla. O $LT\beta R$ solúvel pode ser qualquer polipeptídeo de $LT\beta R$ solúvel aqui descrito, tal como, o $LT\beta R$ -Fc descrito na SEQ ID N°:1. A administração de uma ou mais doses de um $LT\beta R$ solúvel (isto é, as instruções de como proceder) pode incluir quaisquer dos métodos (por exemplo, programações) aqui descritos.
25

Um " $LT\beta R$ solúvel" conforme aqui definido, é um polipeptídeo que inclui um fragmento de ligação de linfotóxina (LT), da região extracelular
30 do $LT\beta R$. Por exemplo, um $LT\beta R$ solúvel pode incluir todo ou apenas um fragmento do domínio extracelular do $LT\beta R$ humano (por exemplo, pode incluir os resíduos 40-200, 35-200, 40-210; 35-220, 32-225, or 28-225 do $LT\beta R$

humano, conforme ilustrado pela SEQ ID N°:2, abaixo).

MLLPWATSAPGLAWGPLVLGLFGLLAASQPQAVPPYASENQTCRDQEKEY
 YEPQHRICCSRCPPGTYVSAKCSRIRDTCATCAENSYNEHWNYLTICQLC
 RPCDPVMGLEEIAPCTSKRKTQCRCQPGMFCAAWALECTHCELLSDCPPG
 5 TEAELKDEVGKGNHCVPCAGHFQNTSSPSARCQPHTRCENQGLVEAA
 PGTAQSDTTCKNPLEPLPPEMSGTMLMLAVLLPLAFFLLLATVFSCIWKSH
 SLCRKLGSLLKRRPQGEGPNPVAGSWEPPKAHPYFPDLVQPLLPISGDVS
 PVSTGLPAAPVLEAGVPQQQSPLDLTREPQLEPGEQSQVAHGTINGIHVTG
 GSMTITGNIYIYNGPVLGGPPGPGDLPATPEPPYPIPEEGDPGPPGLSTPHQ
 10 EDGKAWHLAETEHCATPSNRGPRNQFITHD (SEQ ID N°:2).

Em algumas modalidades, um LT β R solúvel inclui a região extra-
 celular da molécula de LT β R, representada pelos resíduos 32-225 da SEQ
 ID N°:2 (ilustrado pela SEQ ID N°:11, abaixo).

AVPPYASENQTCRDQEKEYYEPQHRICCSRCPPGTYVSAKCSRIRDTCVCA
 15 TCAENSYNEHWNYLTICQLCRPCDPVMGLEEIAPCTSKRKTQCRCQPGMF
 CAAWALECTHCELLSDCPPGTEAELKDEVGKGNHCVPCAGHFQNTSS
 PSARCQPHTRCENQGLVEAAPGTAQSDTTCKNPLEPLPPEMSGTM (SEQ
 ID N°:11).

Em algumas modalidades, o polipeptídeo LT β R R imaturo e de
 20 extensão total é um polipeptídeo de LT β R imaturo e de extensão total deri-
 vado de quaisquer espécies (por exemplo, qualquer mamífero, como, por
 exemplo, um camundongo, rato ou macaco) que expressa um homólogo de
 polipeptídeo de LT β R humano, conforme indicado na SEQ ID N°:2. Numa
 modalidade preferida, o polipeptídeo de LT β R é um LT β R humano.

25 Em algumas modalidades, a porção de LT β R é auto-solúvel. Em
 algumas modalidades, o LT β R é unido a uma porção heteróloga que aumen-
 ta a sua solubilidade, por exemplo, uma região de Fc de uma molécula de
 imunoglobulina. Em algumas modalidades, a porção heteróloga pode ser
 unida covalentemente à porção de LT β R.

30 Em algumas modalidades, um LT β R solúvel pode ser modificado
 por fixação covalente de uma segunda porção de polipeptídeo, por exemplo,
 um polipeptídeo heterólogo (por exemplo, para produzir uma proteína de fu-

são de $LT\beta R$) ou uma porção isenta de polipeptídeo. Em alguns casos, tais porções podem melhorar um parâmetro farmacodinâmico ou farmacocinético, como, a solubilidade ou a meia vida. As proteínas de fusão de $LT\beta R$ podem incluir toda ou uma parte da região constante de um anticorpo (por exemplo, um domínio de Fc), transferrina ou albumina, tal como, albumina de soro humano (HSA) ou albumina de soro bovino (BSA). A proteína de fusão pode incluir uma região de ligação entre a sequência de $LT\beta R$ e o domínio da proteína isenta de $LT\beta R$. Em algumas modalidades, um $LT\beta R$ solúvel é modificado pela fixação covalente a um polímero, tal como, polietilenoglicol (PEG). Embora não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo em particular, tais $LT\beta R$ solúveis podem atuar como receptores atrativos para reduzir a atividade (bloquear) do $LT\beta R$. Um exemplo de $LT\beta R$ solúvel é um $LT\beta R$ -Fc, por exemplo, um $LT\beta R$ -Fc tendo a sequência de SEQ ID N°:1, indicada abaixo:

15 *MLLPWATSAPGLAWGPLVLGLFGLLAAAVPPYASEN*
QTCRDQEKEYYEPQHRICCSRPCPGTYVSAKCSRIR
DTVCATCAENSYNEHWNYLTICQLCRPCDPVMGLEE
IAPCTSKRKTQCRCQPGMFCAAWALECTHCELLSDC
PPGTEAELKDEVGKGNHCVCKAGHFQNTSSPSA
20 *RCQPHTRCENQGLVEAAPGTAQSDDTTCKNPLEPLPP*
EMSGTMVDKTHTCPPELLEGGPSVFLFPKPK
DTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
25 ***DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN***
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG.

(Os aminoácidos em itálico indicam sequência de sinal; os aminoácidos sublinhados indicam sequência derivada da região extracelular do $LT\beta R$; e os aminoácidos em negrito indicam a sequência de IgG Fc. Uma valina ligando a sequência de $LT\beta R$ com a sequência de IgG-Fc é artificial, não sendo derivada do $LT\beta R$ ou da sequência de IgG-Fc. A sequência subli-

nhada é uma parte substancial do domínio extracelular de $LT\beta R$ e corresponde aos aminoácidos 32 a 225 da SEQ ID N°:2 (vide abaixo)).

"Polipeptídeo" e "proteína" são usados permutavelmente e significam qualquer cadeia de aminoácidos ligada a peptídeo, independentemente da extensão da modificação pós-translacional. O $LT\beta R$, polipeptídeos heterólogos ou proteínas de fusão do mesmo, usados em quaisquer dos métodos da invenção podem conter ou ser proteínas humanas ou podem ser variantes que não tenham mais que 50 (por exemplo, não mais que dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, ou 50) substituições conservativas de aminoácidos. As substituições conservativas, tipicamente, incluem substituições dentro dos seguintes grupos: glicina e alanina, valina, isoleucina e leucina; ácido aspártico e ácido glutâmico; asparagina, glutamina, serina e treonina; lisina, histidina e arginina; e fenilalanina e tirosina. Tudo que se exige é que: (i) tais variantes dos polipeptídeos de $LT\beta R$ solúvel tenham, pelo menos, 25% (por exemplo, pelo menos 30%; 40%; 50%; 60%; 70%; 75%; 80%; 85%; 90%; 95%; 97%; 98%; 99%; 99.5%, ou 100% ou ainda mais) da capacidade da proteína de fusão de $LT\beta R$ -Fc (SEQ ID N°:1) para induzir a remielinização em um sujeito.

Um "fragmento de polipeptídeo", conforme aqui usado, se refere a um segmento de polipeptídeo que é mais curto que um polipeptídeo imaturo de inteira extensão. Um "fragmento funcional" de um polipeptídeo apresenta, pelo menos, 10% (por exemplo, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98%, pelo menos 99%, pelo menos 99,5%, ou 100% ou mais) da atividade do polipeptídeo maduro. Os fragmentos de um polipeptídeo incluem variantes de depleção terminal, assim como, de depleções internas de um polipeptídeo. As variantes de depleção podem omitir um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20 segmentos de aminoácidos (de dois ou mais aminoácidos) ou de aminoácidos únicos não-contíguos.

A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem o mesmo significado que o normalmente entendido por um especialista versado na técnica à qual concerne a presente invenção. Os métodos e materiais preferidos são descritos abaixo, con-

5 quanto que outros métodos e materiais similares ou equivalentes aos aqui descritos possam ser usados na prática ou como teste da presente invenção. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências aqui mencionadas são incorporadas integralmente por meio dessas referên-

10 vos, não sendo idealizados de serem limitativos.

Outras características e vantagens da invenção se tornarão evidentes a partir de descrição, desenhos e reivindicações seguintes.

Descrição dos Desenhos

A figura 1 representa um gráfico que ilustra níveis de expressão de mRNA Lt β R em camundongos tipo selvagem durante tratamento com cuprizona.

15

A figura 2 representa um gráfico que ilustra a gravidade de desmielinização em camundongos portadores de Lt β R^{-/-} e do tipo selvagem. Numa escala que ilustra a gravidade de desmielinização, conforme testado por seções de LFB-PAS manchadas com parafina, 0 indica mielinização normal, e 3 indica completa desmielinização. Cada círculo representa um camundongo individual: círculos abertos, camundongos C57BL6 tipo selvagem (peso); círculos preenchidos, camundongos portadores de Lt β R^{-/-}. Linhas horizontais indicam a marcação média de cada grupo.

20

A figura 3 representa um gráfico que ilustra números de oligodendrócitos detectados em corpos de linha intermediária calosa, em seguida ao tratamento com cuprizona. Os camundongos tipo selvagem são indicados por barras de cor cinza e os camundongos portadores de Lt β R^{-/-} são indicados por barras pretas.

25

A figura 4 é um gráfico que ilustra números de células microgliais/macrófagas detectadas em corpos de linha intermediária calosa, em seguida ao tratamento com cuprizona. Os camundongos tipo selvagem são

30

indicados por barras de cor cinza e os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ são indicados por barras pretas.

A figura 5 é um gráfico que ilustra a gravidade de desmielinização de camundongos C57BL6 tipo selvagem, após a administração de hLt β R-Ig ou controle de Ig humano. Numa escala que ilustra a gravidade de desmielinização, conforme testado por seções de parafina manchadas de LFB-PAS, 0 indica mielinização normal, e 3 indica completa desmielinização. Cada círculo representa um camundongo individual: círculos abertos, camundongos tratados com Ig humano; círculos preenchidos, camundongos tratados com hLt β R-Ig. Linhas horizontais indicam a marcação média de cada grupo.

A figura 6 é um gráfico que ilustra a gravidade de desmielinização de camundongos C57BL6 tipo selvagem, após a administração de mLt β R-Ig ou controle de Ig de camundongo. Numa escala que ilustra a gravidade de desmielinização, conforme testado por seções de LFB-PAS manchadas com parafina, 0 indica mielinização normal, e 3 indica completa desmielinização. Cada círculo representa um camundongo individual: círculos abertos, camundongos tratados com Ig humano; círculos preenchidos, camundongos tratados com hLt β R-Ig. Linhas horizontais indicam a marcação média de cada grupo.

Descrição Detalhada da Invenção

Os Lt β Rs solúveis aqui descritos são inibidores do percurso de linfotoxina (LT) e são indicados para promover a remielinização. Assim, os Lt β Rs solúveis podem ser de utilidade para o tratamento de distúrbios desmielinizantes. Os distúrbios desmielinizantes podem incluir, por exemplo, Esclerose Múltipla (por exemplo, Esclerose Múltipla Reincidente/Remitente, Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, Esclerose Múltipla Reincidente Progressiva, Esclerose Múltipla Primária Progressiva e Esclerose Múltipla Aguda Fulminante), Mielinólise Pontina Central, Encefalomielite Aguda Disseminada, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Panencefalite Subaguda Esclerosante, Encefalomielite Pós-infecciosa, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica, Síndrome de Guillain-Barre, Leucoencefalopa-

tia Multifocal Progressiva, Doença de Devic, Esclerose Concêntrica de Balo e uma Leucodistrofia (por exemplo, Leucodistrofia Metacromática, doença de Krabbé, Adrenoleucodistrofia, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Canavan, Ataxia de Infância com Hipomielinização Central, doença de Alexander ou doença de Refsum). Os agentes e métodos aqui descritos são particularmente adequados para o tratamento de Esclerose Múltipla.

A Esclerose Múltipla é um distúrbio idiopático do sistema nervoso central, no qual o sistema imune do corpo ataca a mielina no cérebro e na coluna vertebral. Apesar de que a doença se manifesta em repetidos episódios de inflamação ou como um condicionamento doentio crônico, a mesma normalmente resulta em múltiplas escaras (escleroses) na bainha da mielina, levando à diminuição ou perda da função do nervo. A Esclerose Múltipla, que afeta, principalmente, os adultos jovens, pode se manifestar em pacientes de qualquer idade. Os sintomas de Esclerose Múltipla incluem, por exemplo, diminuição da visão ou da função cognitiva, dormência, fraqueza nas extremidades, tremores ou espasticidade, intolerância ao calor, redução da fala, incontinência, vertigem ou propriocepção reduzida. Os pacientes com Esclerose Múltipla, normalmente, também apresentam depressão.

Após a administração de uma composição contendo $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) a um sujeito (por exemplo, um paciente humano), a eficácia do tratamento (isto é, a remielinização resultante do tratamento) de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla) pode ser determinada, por exemplo, mediante comparação do grau de gravidade do distúrbio desmielinizante do paciente antes e depois do tratamento. A determinação após o tratamento pode ocorrer imediatamente ou após um curto período após o tratamento (por exemplo, uma hora após o tratamento, duas horas após o tratamento, três horas após o tratamento, seis horas após o tratamento, 12 horas após o tratamento ou 18 horas após o tratamento) ou pode ocorrer pelo menos um dia (por exemplo, pelo menos um dia, pelo menos dois dias, pelo menos três dias, pelo menos cinco dias, pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos três semanas, pelo menos cinco semanas, pelo menos dois meses, pelo menos seis meses ou pelo

menos um ano) após o tratamento. Quando a progressão da melhoria da Esclerose Múltipla após um ou mais tratamentos com LT β R-Fc (por exemplo, um ou mais tratamentos para induzir a remielinização) é para ser determinada, um sintoma do paciente ou capacidade cognitiva podem ser avaliados ou medidos em múltiplos pontos de tempo após o tratamento com LT β R-Fc (por exemplo, uma avaliação de um dia, dois dias e uma semana; uma avaliação de uma semana, um mês e seis meses; uma avaliação de um mês, seis meses e um ano). A progressão da melhoria de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla) pode também incluir a medição ou determinação, por exemplo, de uma mudança no tamanho ou número de lesões desmielinizantes em um paciente ou uma mudança (isto é, uma melhoria) na função do nervo.

Adequados métodos para avaliação do grau ou gravidade de um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla ou qualquer outro distúrbio desmielinizante aqui descrito) são bem conhecidos no segmento da técnica. Por exemplo, a presença, grau de intensidade ou gravidade da Esclerose Múltipla pode ser determinada através do uso de um determinado número de testes e avaliações quantitativas. Por exemplo, um punccionamento lombar (isto é, um punccionamento da coluna) pode ser executado em um paciente para se obter uma amostra do fluido cerebrospinal. O fluido cerebrospinal é depois testado quanto à presença de, por exemplo (i) proteínas anormais, tais como fragmentos minúsculos de mielina (ii) elevados níveis de ou tipos específicos de linfócitos, e/ou (iii) níveis anormais de moléculas de imunoglobulina (IgG). Outro exemplo de um teste quantitativo para um distúrbio desmielinizante é um teste de potencial evocado, que mede a atividade do nervo como função de quanto tempo ele toma impulsos nervosos do olho, orelha ou da pele para alcançar o cérebro. Um distúrbio desmielinizante pode ser também examinado mediante avaliação do tamanho e/ou do número de lesões inflamatórias (isto é, escleroses) presentes no sistema nervoso central usando quaisquer dos diversos métodos de formação de imagem, incluindo, sem que seja a isso limitado, exames de Formação de Imagem por Ressonância Magnética (MRI), exames de Tomografia

por Emissão de Póstron (PET), Formação de Imagem Ponderada por Difusão (DW-I ou DW-MRI), Formação de Imagem do Tensor por Difusão, Mielografia, Transferência de Magnetização. Os pacientes podem também ser diagnosticados usando uma variedade de determinações semi-quantitativas e semi-qualitativas de sua neuropsicologia (por exemplo, a situação de diversas capacidades, tais como, a memória, a aritmética, a atenção, o juízo e a razão) ou sintomas (parâmetros clínicos) apresentados pelo paciente, incluindo, por exemplo, quaisquer dos sintomas de Esclerose Múltipla descritos acima. Além disso, o grau de intensidade ou progressão de um distúrbio desmielinizante pode ser detectado mediante teste de uma urina do paciente quanto aos elevados níveis de material tipo proteína básica de mielina (MB-PLM), cuja substância se torna elevada na medida em que ocorrem danos axonais durante a progressão da doença (vide, por exemplo, Whitaker e outros, (1995), Ann. Neurol., 38(4):635-632). Determinados testes quanto à cegueira de cor podem também ser de utilidade na busca do efeito dos distúrbios desmielinizantes nos olhos.

Quaisquer dos métodos de diagnóstico acima descritos podem também ser usados para avaliar o aumento de remielinização em um sujeito (por exemplo, um paciente) após o tratamento com um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc). Por exemplo, a remielinização pode coincidir com uma redução de tamanho ou número de escleroses presentes em um paciente, conforme determinado através de quaisquer dos métodos de formação de imagem aqui descritos. Também, a remielinização em um sujeito pode ser medida como um aumento na velocidade de transmissão de um sinal proveniente das orelhas, dos olhos ou da pele para o cérebro, conforme determinado pelo teste de potencial evocado. Em alguns casos, a remielinização pode ser avaliada como um aumento de volume de matéria branca (por exemplo, massa de nervo da coluna vertebral ou do cérebro), particularmente, quando o distúrbio desmielinizante foi resultado de atrofia do nervo. Em alguns casos, o grau de ocorrência de remielinização pode ser determinado medindo diretamente a espessura da mielina de um sujeito, usando, por exemplo, exames de espectroscopia por ressonância magnética.

A eficácia de um determinado tratamento (isto é, o grau de intensidade de remielinização) ao se tratar um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla) pode ser definida como uma melhoria de um ou mais sintomas de distúrbio desmielinizante (por exemplo, quaisquer dos sintomas descritos acima) de pelo menos 5% (por exemplo, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65% ou mais). Em alguns casos, a eficácia de um tratamento com LT β R solúvel (por exemplo, LT β R-Fc) pode ser determinada a partir da estabilização de um ou mais sintomas de piora associados com Esclerose Múltipla (isto é, o encurtamento dos tratamentos da piora de um ou mais sintomas de Esclerose Múltipla). A eficácia do tratamento ou grau de intensidade da remielinização podem, também, ser avaliados em um paciente, usando quaisquer dos métodos de diagnóstico aqui descritos, por exemplo, MRI ou PET. Por exemplo, a melhoria do tamanho ou número de lesões desmielinizantes (escleroses) após um tratamento com um LT β R-Fc pode ser monitorada usando MRI.

Terapias Combinatórias

Os métodos e composições aqui descritos podem ser usados em combinação com outras terapias usadas para o tratamento de distúrbios desmielinizantes. Por exemplo, uma composição de LT β R solúvel (por exemplo, LT β R-Fc) pode ser usada em combinação com terapias diretas para Esclerose Múltipla, tais como, sem que seja a isso limitado, Beta Interferon 1a (Avonex), Beta Interferon 1b (Rebif), acetato de glatiramer (Copaxona), mitoxantrona (Novantrona), azatiprina (Imuran), ciclofosfamida (Citoxan ou Neosar), ciclosporina (Sandimmune), metotrexato, Cladribine (Leustatin), metilprednisona (Depo-Medrol ou Solu-Medrol), prednisona (Deltasona), prednisolona (Delta-Cortef), dexametasona (Medrol ou Decadron), hormônio adreno-corticotrófico (ACTH), ou Corticotropin (Acthar). Os métodos e composições (por exemplo, um LT β R solúvel, tal como LT β R-Fc) aqui providos podem também ser usados em combinação com terapias designadas para tratar os sintomas associados com um distúrbio desmielinizante. Quando o

distúrbio desmielinizante for, por exemplo, Esclerose Múltipla, pode ser administrado um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) em combinação com um ou mais tratamentos para a dor, associados com a Esclerose Múltipla, incluindo, por exemplo, carbamazepina, gabapentina, topiramato, zonisimida, fenitoína, pentoxifilina, ibuprofen, aspirina, ou acetaminofeno.

Um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) pode também ser administrado em combinação com um ou mais tratamentos para ansiedade ou depressão, associados com Esclerose Múltipla, incluindo, por exemplo, fluoxetina, sertralina, vanlafaxina, citalopram, parocetin, trazodona, bupropion, diazepam, ou amitriptilina.

Além disso, um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) pode ser administrado em combinação com um ou mais tratamentos para outros sintomas de Esclerose Múltipla, incluindo, incontinência (por exemplo, oxibutina, betano ou imipramina), tremores ou espasticidade (por exemplo, baclofen, dantroleno sódico ou tizanidina) ou vertigem (por exemplo, mecizina, dimenidrinato, proclorperazina ou escopolamina).

A presente invenção também inclui o uso de métodos e composições aqui descritas, em combinação com terapias ou medicamentos que possam causar condições desmielinizantes. Por exemplo, uma terapia anti-TNF para tratamento de artrite reumatóide, como efeito colateral, pode resultar em um tipo de condicionamento doentio desmielinizante. Assim, um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) pode ser administrado (por exemplo, coadministrado) em combinação com uma terapia anti-TNF para prevenir, melhorar ou reverter os efeitos colaterais da desmielinização e promover a remielinização. As terapias anti-TNF incluem, sem que seja a isso limitado, adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel) ou infliximab (Remicade).

Quaisquer dos métodos ou composições aqui descritos, geralmente, podem ser usados em qualquer circunstância em que um aumento da remielinização possa ser vantajoso.

Em alguns casos, um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) é usado como uma terapia de segunda linha. Por exemplo, um paciente que é determinado como sendo não-responsivo a uma ou mais terapias para um

distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla) irá interromper o recebimento do referido um ou mais tratamentos e irá começar o tratamento com um LT β R solúvel (por exemplo, LT β R-Fc). Alternativamente, o paciente irá continuar a receber a referida uma ou mais terapias para um distúrbio desmielinizante, recebendo, ao mesmo tempo, o tratamento com o LT β R solúvel.

Composições Farmacêuticas

Um LT β R solúvel (por exemplo, LT β R-Fc) pode ser formulado como uma composição farmacêutica, por exemplo, para administração a um sujeito de um tratamento de um distúrbio desmielinizante, tal como, Esclerose Múltipla. Tipicamente, uma composição farmacêutica inclui um veículo farmaceuticamente aceitável. Conforme aqui usado, "veículo farmaceuticamente aceitável" inclui quaisquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e anti-fungos, agentes isotônicos e de retardamento de absorção, e outros agentes similares, que sejam fisiologicamente compatíveis. A composição pode incluir um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base (vide, por exemplo, Berge e outros, J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977).

O LT β R solúvel pode ser formulado de acordo com métodos padronizados. A formulação farmacêutica é bem conhecida no segmento da técnica, sendo ainda decrita, por exemplo, na publicação de Gennaro (ed.), Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a. edição, Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472); Ansel e outros, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7^a. Edição, Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN: 0683305727); e Kibbe (ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, 3^a. Edição (2000) (ISBN: 091733096X).

Em uma modalidade, um LT β R solúvel (por exemplo, LT β R-Fc) pode ser formulado com materiais excipientes, tais como, cloreto de sódio, fosfato dibásico de sódio heptaidratado, fosfato monobásico de sódio e um estabilizador. Pode ser provido, por exemplo, em uma solução tamponada sob uma adequada concentração, podendo ser armazenado na faixa de

temperatura de 2-8°C.

As composições farmacêuticas podem se apresentar em uma variedade de formas. Estas incluem, por exemplo, formas de dosagem líquidas, semissólidas e sólidas, tais como, soluções líquidas (por exemplo, soluções injetáveis e de infusão), dispersões ou suspensões, comprimidos, pílulas, pós, lipossomas e supositórios. A forma preferida pode depender do modo pretendido de administração e da aplicação terapêutica. Tipicamente, as composições para os agentes aqui descritos se apresentam na forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão.

Tais composições podem ser administradas por meio de um modo parenteral (por exemplo, injeção intravenosa, subcutânea, intraperitoneal ou injeção intramuscular). As expressões "administração parenteral" e "administrado parenteralmente", conforme aqui usadas, significam modos de administração diferentes dos modos de administração enteral e tópico, normalmente, mediante injeção, e incluem, sem qualquer limitação, as administrações pelas vias intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradermal, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaraquinóide, intraespinhal, epidural, intracerebral, intracranial, intracarótida e injeção intraternal e infusão.

A composição pode ser formulada como uma solução, microemulsão, dispersão, lipossomo, ou qualquer outra estrutura ordenada adequada para armazenamento estável sob alta concentração. As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas mediante incorporação de um agente aqui descrito, na requerida quantidade, em um apropriado solvente com um ou uma combinação dos ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido de esterilização filtrada. Geralmente, as dispersões são preparadas mediante incorporação de um agente aqui descrito, em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e o requerido outro ingrediente dentre aqueles enumerados acima. No caso dos pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferidos de preparação incluem secagem a vácuo e secagem por congelamento, que produz

um pó de um agente aqui descrito, mais qualquer adicional ingrediente dese-
jado de uma solução filtrada, previamente esterilizada do mesmo. A adequa-
da fluidez de uma solução pode ser mantida, por exemplo, mediante uso de
um revestimento, tal como, lecitina, mantendo-se o tamanho de partícula
5 exigido, no caso de dispersão, e através do uso de tensoativos. A absorção
prolongada de composições injetáveis pode ser produzida mediante inclusão
na composição de um agente que retarda a absorção, por exemplo, sais de
monoestearato e gelatina.

Em certas modalidades, o $LT\beta R$ solúvel pode ser preparado com
10 um veículo que irá proteger o composto contra uma rápida liberação, tal co-
mo, uma formulação de liberação controlada, incluindo, implantes e sistemas
de liberação microencapsulada. Os polímeros biodegradáveis e biocompatí-
veis podem ser usados, tais como, acetato de viniletileno, polianidridos, áci-
do poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido poliláctico. Diversos méto-
15 dos para preparação de tais formulações são patenteados ou geralmente
conhecidos. Vide, por exemplo, *Sustained and Controlled Release Drug De-
livery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) pode ser modificado,
por exemplo, com uma porção que melhora sua estabilização e/ou retanção
20 na circulação, por exemplo, no sangue, soro ou outros tecidos, por exemplo,
de pelo menos 1,5, 2, 5, 10 ou 50 vezes. O agente modificado pode ser ava-
liado para determinar se o mesmo pode atingir locais de inflamação (por e-
xemplo, lesões ou escleroses), tais como, aquelas que podem ocorrer em um
distúrbio desmielinizante, tal como, Esclerose Múltipla (por exemplo, median-
25 te uso de uma forma rotulada do agente).

Por exemplo, o $LT\beta R$ solúvel pode ser associado com um polí-
mero, por exemplo, um polímero substancialmente não-antigênico, tais co-
mo, óxido de polialquileno ou um óxido de polietileno. Polímeros adequados
irão variar substancialmente em peso. Os polímeros tendo pesos molecula-
30 res de números médios variando de cerca de 200 a cerca de 35.000 Daltons
(ou cerca de 1.000 a cerca de 15.000, e 2.000 a cerca de 12.500 Daltons)
podem ser usados.

Por exemplo, um $LT\beta R$ solúvel pode ser conjugado a um polímero solúvel em água, por exemplo, um polímero de polivinila hidrofílico, por exemplo, álcool polivinílico ou polivinilpirrodona. Uma lista não-limitativa de tais polímeros incluem os homopolímeros de óxido de polialquilenos, tais como, polietilenoglicol (PEG) ou polipropilenoglicol, polióis polioxietilenados, copolímeros dos mesmos e copolímeros em bloco dos mesmos, desde que a solubilidade em água dos copolímeros em bloco seja mantida. Adicionais polímeros úteis incluem os polioxialquilenos, tais como, polioxietileno, polioxipropileno e copolímeros em bloco de polioxietileno e polioxipropileno (Pluronic); polimetacrilatos; carbômeros; e polissacarídeos ramificados ou não-ramificados.

Quando o $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) é usado em combinação com um segundo agente (por exemplo, quaisquer das terapias para Esclerose Múltipla e outros distúrbios desmielinizantes aqui descritos), os dois agentes podem ser formulados separadamente ou em conjunto. Por exemplo, as respectivas composições farmacêuticas podem ser misturadas, por exemplo, pouco antes da administração, e administradas em conjunto ou podem ser administradas separadamente, por exemplo, nos mesmos tempos ou em tempos diferentes.

20 Administração

Um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) pode ser administrado a um sujeito, por exemplo, um sujeito humano, mediante uma variedade de métodos. Para diversas aplicações, a rota de administração é uma dentre as seguintes: injeção intravenosa ou infusão (IV), injeção subcutânea (SC), injeção intraperitoneal (IP) ou injeção intramuscular. Em alguns casos, a administração pode ser feita diretamente no sistema nervoso central (CNS), por exemplo, mediante injeção intratecal, intracerebroventricular (ICV), intracerebral ou intracranial. O agente pode ser administrado como uma dose fixa ou em uma dose tipo mg/kg.

30 A dose pode ser também escolhida para reduzir ou evitar a produção de anticorpos contra o agente.

A rota ou o modo de administração do $LT\beta R$ solúvel pode ser

também dimensionada para cada caso individual, por exemplo, mediante determinação do local, número ou tamanho de escleroses em um sujeito, por exemplo, usando exames de Formação de Imagem por Ressonância Magnética (MRI), exames de Tomografia por Emissão de Póstron (PET), Formação de Imagem Ponderada por Difusão (DW-I ou DW-MRI), Formação de Imagem do Tensor por Difusão, Mielografia, Transferência de Magnetização. A gravidade ou grau de intensidade de um distúrbio desmielinizante podem também ser determinados a partir do pucionamento lombar (por exemplo, para verificar o número elevado de células brancas no fluido cerebrospinal) pelo teste do potencial evocado, como uma medida da função nervosa e/ou por meio de quaisquer outros parâmetros padrões associados com um distúrbio desmielinizante (por exemplo, Esclerose Múltipla), por exemplo, mediante quaisquer dos critérios de determinação aqui descritos.

Os regimes de dosagem são ajustados para proporcionar a resposta desejada, por exemplo, uma resposta terapêutica ou um efeito terapêutico combinado. O regime de dosagem irá, por exemplo, provocar um aumento na remielinização. Geralmente, uma dose de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc), opcionalmente, formulada separadamente ou em conjunto com uma apropriada dose de um segundo agente terapêutico pode ser usada para prover ao sujeito o $LT\beta R$ solúvel. Adequadas dosagens e/ou faixas de doses para o $LT\beta R$ solúvel incluem uma quantidade suficiente para provocar um aumento de remielinização em um sujeito. Adequadas dosagens podem incluir quaisquer daquelas aqui descritas e incluem, por exemplo, uma dose de pelo menos cerca de 0,001 mg de um $LT\beta R$ solúvel por kg de peso do corpo de um sujeito (por exemplo, um paciente humano).

Uma dose de um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um polipeptídeo de fusão de $LT\beta R$, tal como, $LT\beta R$ -Fc) requerido para aumentar a remielinização, pode depender de uma variedade de fatores, incluindo, por exemplo, a idade, sexo e peso do sujeito a ser tratado. Outros fatores que afetam a dose administrada ao sujeito incluem, por exemplo, o tipo de gravidade do distúrbio desmielinizante. Por exemplo, um paciente com Esclerose Múltipla Aguda Fulminante pode precisar da administração de uma diferente dosa-

gem de um LT β R solúvel, diferentemente de um paciente com uma forma mais branda de Esclerose Múltipla. Outros fatores podem incluir, por exemplo, outros distúrbios concomitantes ou que já afetam anteriormente o paciente, o estado de saúde em geral do paciente, a disposição genética do paciente, o regime de dieta, o tempo de administração, a velocidade de excreção, a combinação dos fármacos, e quaisquer outros adicionais agentes terapêuticos que são administrados ao paciente. Deve ser também entendido que uma dosagem e regime de tratamento específicos para qualquer paciente em particular, irá depender do julgamento do médico responsável pelo tratamento. A quantidade de ingredientes ativos irá também depender do composto particularmente descrito e da presença ou ausência e natureza do adicional agente antiviral na composição.

A forma de dosagem unitária ou "dose fixa", conforme aqui usado, refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para os sujeitos a serem tratados; cada unidade contém uma determinada quantidade de composto ativo, calculada para produzir o desejado efeito terapêutico (por exemplo, um aumento de intensidade da remielinização em um sujeito) em associação com o requerido veículo farmacêutico e, opcionalmente, em associação com o outro agente. Adequadas frequências de administração são descritas aqui em outros locais.

Uma composição farmacêutica pode incluir uma quantidade terapêuticamente efetiva de um LT β R solúvel aqui descrito. Tais quantidades efetivas podem ser determinadas baseadas no efeito do agente administrado, ou no efeito combinatório de um agente e um agente secundário, no caso de mais de um agente ser usado. Uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente pode também variar de acordo com fatores, tais como, estado da doença, idade, sexo e peso do indivíduo e da capacidade do composto em proporcionar uma resposta desejada no indivíduo, por exemplo, melhoria de pelo menos um parâmetro do distúrbio, por exemplo, melhoria de pelo menos um sintoma de um distúrbio desmielinizante, por exemplo, Esclerose Múltipla. Por exemplo, uma quantidade terapêuticamente efetiva de um LT β R solúvel irá aumentar a remielinização e pode também

tornar mais lenta e/ou melhorar a desmielinização. Uma quantidade terapêuticamente efetiva é também caracterizada por mostrar que quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais são contrabalançados por efeitos terapêuticos benéficos.

5 Dispositivos e Kits

As composições farmacêuticas que incluem um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um $LT\beta R$ -Fc) podem ser administradas por meio de um dispositivo médico. O dispositivo pode ser projetado com características, por exemplo, do tipo, portabilidade, armazenamento à temperatura ambiente, e facilidade de uso, de modo que possa ser usado em situações de emergência, por exemplo, por um sujeito não treinado ou por um pessoal de emergência no campo, ser removido para instalações médicas e para outros equipamentos médicos. O dispositivo pode incluir, por exemplo, um ou mais alojamentos para armazenamento das preparações farmacêuticas que incluem um $LT\beta R$ solúvel e pode ser configurado para liberar uma ou mais doses unitárias do agente. Por exemplo, a composição farmacêutica pode ser administrada com um dispositivo de liberação transcutânea, tal como, uma seringa, incluindo uma seringa hipodérmica ou de múltiplas câmaras. Outros adequados dispositivos de liberação incluem stents, catéteres, emplastos subcutâneos, microagulhas e dispositivos de liberação controlada implantáveis. O dispositivo (por exemplo, uma seringa) pode incluir um $LT\beta R$ solúvel numa forma seca ou líquida, com uma dose suficiente para provocar uma remielinização. O dispositivo pode também ser um dispositivo de câmara dupla, em que uma câmara contém uma dose unitária de $LT\beta R$ solúvel liofilizado (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc) suficiente para proporcionar um aumento de remielinização em um sujeito e uma segunda câmara contendo um líquido (por exemplo, um tampão) para reconstituição da dose unitária liofilizada de um $LT\beta R$ solúvel.

Em outros exemplos, a composição farmacêutica pode ser administrada mediante um dispositivo de injeção hipodérmica sem agulha, como, por exemplo, os dispositivos descritos nas Patentes U.S. Nos. 5.399.163; 5.383.851; 5.312.335; 5.064.413; 4.941.880; 4.790.824; ou

4.596.556. Exemplos de implantes e módulos bem conhecidos são descritos, por exemplo, na Patente U.S. Nº 4.487.603, a qual descreve uma bomba de microinfusão implantável, para dispensa de medicação sob uma velocidade controlada; a Patente U.S. Nº 4.486.194, a qual descreve um dispositivo terapêutico para administração de medicações através da pele; a Patente U.S. Nº 4.447.233, a qual descreve uma bomba de infusão de medicação para liberação de medicação com uma velocidade exata de infusão; a Patente U.S. Nº 4.447.224, a qual descreve um dispositivo de infusão implantável de fluxo variável, para liberação contínua de um fármaco; a Patente U.S. Nº 4.439.196, a qual descreve um sistema de liberação osmótica de fármaco, tendo compartimentos de múltiplas câmaras; e a Patente U.S. Nº 4.475.196, a qual descreve um sistema de liberação osmótica de fármaco. Diversos outros dispositivos, implantes, sistemas de liberação e módulos são, também, bastante conhecidos.

Um $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, um $LT\beta R$ -Fc) pode ser provido em um kit. Em uma modalidade, o kit inclui: (a) um recipiente que contém uma composição que inclui uma ou mais doses unitárias de um $LT\beta R$ solúvel e, opcionalmente (b) um material de informação. As doses unitárias do $LT\beta R$ solúvel são suficientes para provocar um aumento de remielinização em um sujeito. O material de informação pode ser descritivo, intrutivo, de marketing, ou qualquer outro material que seja referido aos métodos aqui descritos e/ou ao uso de agentes para benefício terapêutico. O kit pode também incluir reagentes e instruções de utilidade para o teste (ensaios) de remielinização. Esses métodos de ensaio quanto à remielinização incluem, sem que seja a isso limitado, quaisquer dos métodos de teste aqui descritos. Em uma modalidade, o kit inclui um ou mais agentes adicionais para tratamento de um distúrbio desmielinizante, tais como, um ou mais agentes para o tratamento de Esclerose Múltipla. Por exemplo, o kit inclui um primeiro recipiente que contém uma composição que compreende o $LT\beta R$ solúvel e um segundo recipiente, que inclui o referido um ou mais agentes adicionais.

O material de informação dos kits não está limitado quanto à forma. Em uma modalidade, o material de informação pode incluir informa-

ção sobre a produção do composto, peso molecular do composto, concentração, dados de prazo de vencimento, informação quanto à batelada ou local de produção, assim por diante. Em uma modalidade, o material de informação refere-se a métodos de administração do $LT\beta R$ solúvel (por exemplo, $LT\beta R$ -Fc), por exemplo, em uma adequada dose, forma de dosagem ou modo de administração (por exemplo, a dose, forma de dosagem ou modo de administração aqui descritos) para o tratamento de um sujeito que apresenta um distúrbio desmielinizante ou que está em risco de desenvolvimento ou de experimentar um episódio associado com um distúrbio desmielinizante. A informação pode ser provida em uma variedade de formatos, incluindo, texto impresso, material legível por computador, registro em vídeo ou registro em áudio, ou uma informação que proporcione uma ligação ou um direcionamento para um material substantivo.

Além do agente, a composição no kit pode incluir outros ingredientes, tais como, um solvente ou um tampão, um estabilizador ou um conservante. O agente pode ser fornecido de qualquer forma, por exemplo, líquida, seca ou liofilizada, preferivelmente, substancialmente pura e/ou estéril. Quando os agentes são providos em uma solução líquida, a solução líquida, preferivelmente, é uma solução aquosa. Quando os agentes são providos em uma forma seca, geralmente, a reconstituição é feita mediante adição de um adequado solvente. O solvente, por exemplo, água esterilizada ou tampão, opcionalmente, pode ser provido no kit.

O kit pode incluir um ou mais recipientes para a composição ou para as composições contendo os agentes. Em algumas modalidades, o kit contém recipientes separados, divididos ou compartimentos para a composição e para o material de informação. Por exemplo, a composição pode ser contida em uma garrafa, frasco ou seringa e o material de informação pode ser contido em um estojo ou pacote de plástico. Em outras modalidades, os elementos separados do kit são contidos dentro de um único recipiente não dividido. Por exemplo, a composição contida em uma garrafa, frasco ou seringa que apresenta fixada à mesma o material de informação na forma de uma etiqueta. Em algumas modalidades, o kit inclui uma pluralidade (por e-

xemplo, um pacote) de recipientes individuais, cada um contendo uma ou mais formas de dosagem unitária (por exemplo, uma forma de dosagem aqui descrita) dos agentes. Os recipientes podem incluir uma dosagem unitária combinada, por exemplo, uma dose unitária que inclua o LT β R solúvel e o
5 segundo agente, por exemplo, numa desejada proporção. Por exemplo, o kit inclui uma pluralidade de seringas, ampolas, embalagens em folhas, embalagens em cartelas ou dispositivos médicos, por exemplo, cada um contendo uma única dose combinada. Os recipientes dos kits podem ser à prova de ar, à prova d'água (por exemplo, impermeáveis a mudanças de umidade ou
10 evaporação) e/ou à prova de luz.

O kit, opcionalmente, inclui um dispositivo adequado para administração da composição, por exemplo, uma seringa ou qualquer outro adequado dispositivo. O dispositivo pode ser provido de uma forma pré-carregado com um ou com ambos os agentes, ou pode se apresentar vazio,
15 porém, adequado para ser carregado.

Métodos de Produção de LT β Rs Solúveis

Adequados métodos de fabricação de LT β Rs solúveis são conhecidos no segmento da técnica, sendo descritos, por exemplo, nos documentos de patentes WO 97/03687, WO 98/17313, WO 00/21558, WO
20 99/38525 e WO 00/36092. Por exemplo, uma proteína de fusão de imunoglobulina de LT β R pode ser expressa na cultura celular (por exemplo, cultura celular de mamífero (tal como, células COS de macaco ou células de ovário de hamster Chinês), sob uma reduzida temperatura, para produzir uma quantidade aumentada de proteína de fusão adequadamente multiplicada.
25 A proteína de fusão expressa pode ser purificada, por exemplo, mediante técnicas de cromatografia por afinidade ou convencionais (vide o documento de patente WO 00/36092). Todos os Pedidos de Patentes do PCT acima mencionados são aqui totalmente incorporados por meio dessas referências. Os exemplos seguintes são apresentados com o objetivo de apenas ilustrar,
30 sem limitar a presente invenção.

Exemplos

Exemplo 1 – Materiais e Métodos

Animais: Camundongos C57BL6 foram adquiridos de Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) e criados em uma instalação de animais da
5 Universidade da Carolina do Norte (UNC). Os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ foram também criados numa instalação para animais da UNC. Todos os procedimentos foram conduzidos em conformidade com o National Institutes of Health (NIH) e foram aprovados pelo Comitê Institucional de Proteção e Uso de Animal - *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* – da
10 UNC em Chapel Hill. Todos os camundongos tinham de 8-10 semanas de idade, antes do início do tratamento com cuprizona.

Tratamento dos Camundongos: Camundongos machos tipo $Lt\beta R^{-/-}$ e C57BL6 tipo selvagem foram alimentados *ad libitum* com cuprizona 0,2% [bis(cicloexilidenohidrazida) oxálica] (Aldrich, St. Louis, MO), misturada
15 em ração moída. Os camundongos foram tratados durante 3, 3,5, 4, ou 5 semanas para estudar o processo de desmielinização. Para realização da remielinização, os camundongos foram retornados para um regime de dieta normal, com ração granulada durante 1, 2 ou 4 semanas, depois de 6 semanas de tratamento com cuprizona. Os camundongos não tratados foram
20 mantidos em um regime de dieta normal com ração granulada.

O $Lt\beta R$ -Ig humano e de camundongo e seus controles foram gentilmente fornecidos pelo Dr. J. Browning (Biogen Idec, Cambridge, MA) e são descritos no artigo de Gommerman e outros (2003), *J. Clin. Invest.* 112:755-767. Para estudar a desmielinização, os camundongos foram previamente
25 tratados no dia 1 e semanalmente depois com injeções intraperitoneais de 5 mg/kg de controle de Ig humano - $Lt\beta R$ humano (h $Lt\beta R$ -IgG-1-Fc) ou de Ig humano. O paradigma de pós-tratamento consistiu no tratamento com cuprizona durante seis semanas integrais. Depois de 5 semanas mais dois dias (aproximadamente oito de desmielinização) de tratamento
30 com cuprizona, os camundongos receberam injeções intraperitoneais de IgG-1 de camundongo - $Lt\beta R$ de camundongo ou um controle equivalente MOPC-21, seguido de injeções semanais após as 10 semanas. Essa versão

de Lt β R-Ig de roedor foi mostrada como sendo antigênica no camundongo.

Preparação do Tecido e Análise Histopatológica: Seções do cérebro coronal embebidas em parafina foram preparadas a partir da região de fórnice do corpo caloso.

5 Seções manchadas de ácido periódico de Schiff – Luxol de rápido azul (LFB-PAS), foram lidas por três leitores de dupla venda e classificados numa escala de 0 (mielinização completa) a 3 (desmielinização completa), conforme descrito por Arnett e outros (2001), *Nat. Neurosci.* 4:1116-1122 e Plant e outros (2005), *Glia* 49:1-14.

10 Imunoistoquímica: A detecção de oligodendrócitos maduros, micróglia/macrófagos e astrócitos foi realizada por meio de imunoistoquímica (Plant e outros (2005), *Glia* 49:1-14). A análise quantitativa de células positivas GST π e RCA-1 foi restrita a uma área de 0,033 mm² em uma porção intermediária do corpo caloso. Apenas células imunopositivas com um núcleo manchado de DAPI observável foram incluídas na quantificação. A contagem das células é representada por médias de pelo menos 9 a 14 camundongos por ponto de tempo. As fibras mielinizadas foram detectadas mediante imunoistoquímica com um anticorpo primário em relação à proteína básica da mielina (Sternberger Monoclonals Inc. Lutherville, MD), seguido de anti-IgG de conjugado à fluoresceína (Invitrogen, Carlsbad, CA) diluído 1:1000.

25 Hibridização In Situ: Após o tratamento com cuprizona, os camundongos foram submetidos à perfusão com PBS isento de RNase e, depois, paraformaldeído a 4%. Os cérebros foram removidos e incubados em um agente fixador, até serem montados por meio de crio-seccionamento. A detecção do mRNA para o Lt β R foi realizada por hibridização *in situ*, conforme descrito no artigo de Schmid e outros (2002), *J. Neurochem.* 83:1309-1320.

30 RT-PCR e RT-PCR Quantitativo em Tempo Real: O RNA total foi isolado de uma região dissecada do cérebro contendo o corpo caloso de camundongos portadores de Lt β R^{-/-} e tipo selvagem em diversos pontos, durante e após o tratamento com cuprizona. O isolamento do RNA foi realizado

usando o kit RNeasy da Qiagen, sob condições isentas de RNase (Qiagen, Valencia, CA). O RT-PCR para LIGHT foi executado em reações de 20 μ L usando os seguintes primers: Iniciador 5': CTGGCATGGAGAGTGTGGTA (SEQ ID N°:3); Iniciador 3': GATACGTCAAGCCCCTCAAG (SEQ ID N°:4).

5 Ensaio quantitativo de PCR em tempo real de TaqMan 5' nuclease foram realizados usando um sistema de detecção de sequência ABI Prism 7900 (PE Applied Biosystems, Foster City, CA) em uma reação de 15 μ L, com mistura master universal (Invitrogen), primers alvo de Lt β R 200 nM e sonda de 100 nM. Os primers específicos de Lt β R foram designados para
10 abranger junções de intron–exon, para diferenciar entre cDNA e DNA genômico. Os primers e sondas usados para detectar o LT β R de camundongo foram os seguintes: Iniciador 5', G TACTCTGCCAGCCTGGCACAGAAGCCGAGGTCACAGATG (SEQ ID N°:5); Iniciador 3', GGTATGGGGTTGACAGCGGGCTCGAGGGGAGG (SEQ ID N°:6); sonda, Fam-
15 ACGTCAACTGTGTCCC-Tamra (SEQ ID N°:7). Os primers e sonda para o RNA ribossomal 18S de camundongo foram o Iniciador 5', GCTGCTGGCACCAGACTT (SEQ ID N°:8); Iniciador 3', CGGCTACCACATCCAAGG (SEQ ID N°:9); sonda, Fam-CAAATTACCCACTCCCGACCCG-Tamra (SEQ ID N°:10). Os parâmetros de ciclo térmico foram otimizados para 2 minutos à
20 temperatura de 50°C, 2 minutos à temperatura de 95°C e para 40 ciclos compreendendo desnaturação à temperatura de 95°C durante 15 segundos e prolongamento de recozimento à temperatura de 56°C durante um minuto e meio. As reações para o 18 S foram realizadas junto com o Lt β R durante cada experimento e usadas para normalizar quantidades de cDNA.

25 Análise Estatística: Testes de Student não equivalentes foram usados para avaliar estatisticamente significativas diferenças. Os dados são expressos como média \pm s.e.m.

Exemplo 2: Localização de Lt β R e expressão de LIGHT no cérebro

30 Lt α e Lt β são encontrados numa ampla variedade de células hematopoiéticas, enquanto o Lt β R é expresso em células dendríticas e monócitos, assim como, na maioria das linhagens de células não-hematopoiéticas, células dendríticas foliculares e vênulas (pequenas veias)

altas endoteliais (Gommerman e outros (2003), *Nat. Rev. Immunol.* 3:642-655). O $Lt\alpha$ e o $Lt\beta$ foram também detectados nos astrócitos, enquanto o $Lt\beta R$ foi detectado nos astrócitos e células de origem monocítica (Cannella e outros (1997), *J. Neuroimmunol.* 78:172-179 e Plant e outros, *Glia* 49:1-14).

5 Para examinar a expressão de $Lt\beta R$ no modelo de cuprizona, foram realizados exames de RT-PCR quantitativo em tempo real, para examinar o nível de $Lt\beta R$ nos cérebros de camundongos não-tratados com cuprizona e de camundongos tratados com cuprizona. Pontos de tempo de desmielinização foram obtidos a partir de camundongos tratados durante 3, 3,5, 4 ou 5 se-

10 manas com cuprizona, enquanto que pontos de tempo de remielinização foram obtidos a partir de camundongos tratados durante 6 semanas e depois liberados da cuprizona durante 1, 2 ou 4 semanas, correspondendo às semanas 7, 8 e 10. Sondas específicas de Taqman para o gene $Lt\beta R$ e o 18 S ribossomal foram usadas para detectar transcritos em cDNA gerados de

15 amostras de RNA do cérebro. Conforme mostrado na figura 1, a expressão do mRNA de $Lt\beta R$ cresceu moderadamente nos camundongos tipo selvagem durante o tratamento com cuprizona (cerca de 6 semanas) (durante a fase de desmielinização). Os níveis de expressão de mRNA do $Lt\beta R$ diminuíram durante a fase de remielinização (7-10 semanas). Baixos níveis de $Lt\beta R$

20 foram detectados em camundongos de controle não tratados. Para definir o tipo de célula que expressa o $Lt\beta R$, foi usada hibridização *in situ* para localizar o $Lt\beta R$ nos cérebros de camundongos não tratados e camundongos tratados com cuprizona. O $Lt\beta R$ não foi expresso no cérebro antes do tratamento. Durante 3 semanas de tratamento com cuprizona, uma pequena

25 quantidade de $Lt\beta R$ foi detectada na região de corpo caloso, entretanto, durante 5 semanas de tratamento, uma dramática suprarregulação do $Lt\beta R$ foi detectada nessa região inflamada. Para determinar qual tipo de célula expressa o $Lt\beta R$, a hibridização *in situ* foi acoplada com a análise imunohistoquímica. A micróglia e os macrófagos foram visualizados nas cirroseções cerebrais usando lectina de tomate biotinizada, os astrócitos foram visualizados

30 usando anticorpos específicos de GFAP, os oligodendrócitos usando anticorpos específicos de CNP, e os neurônios usando anticorpos específicos

de NeuN. A expressão do $Lt\beta R$ somente pôde ser detectada em células positivas de lectina. Esses resultados indicaram que a micróglia e/ou macrófagos ativados, diferentemente dos astrócitos, oligodendrócitos ou neurônios, expressam o $Lt\beta R$ durante uma inflamação e desmielinização induzidas por cuprizona

Conquanto que não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo, em vista das descobertas precedentes de que os astrócitos constituem a fonte de $Lt\alpha$ (Plant e outros (2005), *Glia*, 49:1-14), esses dados sugeriram que a sinalização $Lt\alpha\beta$ - $Lt\beta R$ entre os astrócitos e a micróglia é principalmente envolvida no processo inflamatório de desmielinização que ocorre durante o tratamento com cuprizona. Além do $Lt\alpha\beta$, o $Lt\beta R$ interage com o ligando ligado à membrana, LIGHT (homólogo às linfotoxinas, exibindo expressão induzível e competindo com a glicoproteína D do vírus da herpes simples para o mediador de entrada do vírus da herpes (HVEM), um receptor expresso pelos linfócitos T) (Granger e outros (2001), *J. Clin. Invest.* 108:1741-1742). O LIGHT parece estar localizado principalmente nas células T, células dendríticas imaturas, granulócitos e monócitos (Gommerman e outros, *Nat. Rev. Immunol.*, 3:642-655), porém, não foi bem caracterizado no cérebro. Para determinar se a expressão de LIGHT foi alterada durante o tratamento com cuprizona, os tecidos cerebrais foram analisados quanto à expressão do LIGHT por meio de RT-PCR. Embora o LIGHT seja encontrado em altos níveis no baço e timo de controle, níveis extremamente baixos a irrelevantes foram encontrados nos cérebros de camundongos não tratados ou tratados com cuprizona. Além disso, o LIGHT não foi regulado pela presença do $Lt\beta R$, na medida em que os camundongos que não possuem $Lt\beta R$ expressam níveis similares de LIGHT no cérebro. Embora não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo particular, esses dados sugeriram que o LIGHT não desempenha um papel significativo durante uma ocorrência de inflamação induzida por cuprizona.

Exemplo 3 – Desmielinização Retardada em Camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$

A presença de $Lt\alpha$ exacerbou a desmielinização induzida pelo

tratamento com cuprizona (Plant e outros, (2005), *Glia* 49:1-14). Além disso, a falta de $LT\alpha$ não alterou o curso da remielinização nem a proliferação de progenitores de oligodentrócitos seguintes à remoção da cuprizona da dieta. O $LT\alpha$ pode funcionar como uma molécula homotrimérica, sinalizando através dos receptores de TNF, assim como, uma molécula heterotrimérica com $LT\beta$, para sinalizar através do $Lt\beta R$. Conquanto que o papel dos receptores de TNF no modelo de cuprizona tenha sido anteriormente analisado (Arnett e outros (2001), *Nat. Neurosci.* 4:1116-1122), o papel do $Lt\beta R$ nesse modelo não foi conhecido. Para analisar o papel do $Lt\beta R$, camundongos sem a presença desse gene e de controles tipo selvagem, foram tratados com cuprizona a 0,2% durante 3, 3,5, 4 ou 5 semanas. Comparado aos camundongos tipo selvagem, foi exibido um significativo retardamento na desmielinização pelos camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$, quando examinados pelo procedimento de manchamento de LFB-PAS (Figura 2). As seções de parafina manchadas por LFB-PAS foram examinadas por três pesquisadores usando dupla venda. Significativas diferenças na desmielinização foram observadas entre os camundongos tipo selvagem e os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ em 3 semanas ($p < 0,02$), 3,5 semanas ($p < 0,01$) e 4 semanas ($p < 0,001$). Conquanto que não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo particular, esses dados indicaram que a sinalização através do $Lt\beta R$ exacerbou o processo inflamatório de desmielinização. Esse retardamento pôde ser observado anterior ao período de 3 semanas ($p < 0,02$) de tratamento com cuprizona, tendo sido mais pronunciado em 3,5 semanas ($p < 0,01$) e 4 semanas ($p < 0,001$) de tratamento, sendo claramente revelado pelas imagens representativas de LFB-PAS de camundongos tipo selvagem e portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ em 4 semanas de tratamento. O retardamento na desmielinização em camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ foi similar ao retardamento na remielinização observado nos camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ (Plant e outros (2005), *Glia* 49:1-14), portanto, conquanto que não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo particular, esses dados sugeriram que a sinalização de $Lt\alpha\beta$ ligada à membrana através do $Lt\beta R$ está envolvida no processo de desmielinização.

Exemplo 4 – Remielinização Retardada em Camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$

A capacidade dos oligodendrócitos maduros em remielinizar o corpo caloso foi estudada em seções de parafina manchadas por LFB-PAS em camundongos tipo selvagem e em camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$. Diferenças modestas, porém significativas na remielinização foram observadas entre os camundongos tipo selvagem e os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ em 7 ($p < 0,001$) e 10 semanas ($p < 0,02$) (Figura 2). Durante 12 semanas, os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ foram remielinizados no mesmo grau que os camundongos de controle tipo selvagem ($p = 0,11$). Essas diferenças durante a remielinização foram inferiores a 0,5 na escala de gravidade de desmielinização, enquanto que diferenças observadas nos estudos de camundongos tipo selvagem versus camundongos portadores de $TNF\alpha^{-/-}$ foram maiores que 1,5 na referida escala (Arnett e outros (2001), *Nat. Neurosci.* 4:1116-1122), e persistiram até 14 semanas. Conquanto que não-limitada por qualquer teoria ou mecanismo em particular, a remielinização que se apresentou como retardada em camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$, eventualmente, foi resolvida.

Exemplo 5 – Perda Retardada de Oligodendrócitos em Camundongos Portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ durante a Desmielinização

Para verificar se o retardamento na desmielinização observado pelo procedimento de LFB-PAS foi acompanhado por mudanças nos oligodendrócitos, foi realizado um procedimento de imunoistoquímica para detectar oligodendrócitos maduros em seções de parafina adjacentes às usadas para manchamento com LFB. Foi usado $GST\pi+$ como marcador para os oligodendrócitos e as células na linha intermediária do corpo caloso foram quantificadas. Em ambos os tipos de camundongos tipo selvagem e camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ foram detectados abundantes oligodendrócitos em camundongos não tratados. Entretanto, depois de 3 e 3,5 semanas de tratamento, foram detectados mais oligodendrócitos nos camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$, comparado aos camundongos tipo selvagem (3,5 semanas; $p < 0,01$). Nenhuma diferença no número de oligodendrócitos foi encon-

trada entre os camundongos tipo selvagem e os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ em 4 semanas. Esses dados foram similares aos resultados de manchamento de LFB, exceto no ponto de tempo de 4 semanas, onde o manchamento de LFB mostrou reduzida desmielinização nos camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$. Ao contrário, o manchamento de $GST\pi+$ não foi diferente entre os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ e os camundongos tipo selvagem. Conquanto que não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo em particular, a diferença entre os manchamentos de $GST\pi+$ e LFB resultou, provavelmente, de um retardamento entre o desaparecimento de células de $GST\pi+$ e a perda real da mielina. Durante 5 semanas de tratamento com cuprizona, poucos oligodendrócitos de $GST\pi+$ foram detectados no corpo caloso de camundongos tipo selvagem e camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$. Conquanto que não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo em particular, novamente, esses dados são consistentes com a desmielinização grave para ambas as linhagens de camundongos.

Exemplo 6 – Repopulação de Oligodendrócitos Não-Modificados do Corpo Caloso em Camundongos Portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ durante a Fase de Remielinização

O envolvimento do $Lt\beta R$ no processo reparatório de remielinização foi explorado mediante exame das seções de parafina em 7, 8, 10 e 12 semanas (1, 2, 4 e 6 semanas depois da retirada da cuprizona do regime de dieta). Para detectar a presença de oligodendrócitos maduros no corpo caloso durante a fase de remielinização, foi realizado o procedimento de imunistoquímica usando o anticorpo de $GST\pi$ nas seções de parafina dos camundongos tipo selvagem e camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$, seguido da quantificação de células positivas de $GST\pi$. Conforme mostrado na figura 3, foram encontradas mais células $GST\pi+$ nos camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$, se comparado com os camundongos tipo selvagem em 3 semanas ($p = 0,09$), significativamente, mais células $GST\pi+$ foram encontradas em camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ em 3,5 semanas ($p < 0,03$) e nenhuma diferença foi encontrada nos oligodendrócitos em 4 e 5 semanas de tratamento com cuprizona. Após a remoção da cuprizona, nenhuma diferença na re-

população de oligodendrócitos do corpo caloso foi observada entre os camundongos tipo selvagem e os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$. Assim, muito embora tenham sido detectados raros oligodendrócitos nesses cérebros na altura da fase de remielinização (5 semanas), logo uma semana depois da remoção da cuprizona (7 semanas), o corpo caloso foi repopulado de aproximadamente 75% em relação aos seus números originais de oligodendrócitos maduros. Na semana 10, o número de oligodendrócitos maduros residentes no corpo caloso foi recuperado aos níveis de pré-tratamento em ambos os camundongos tipo selvagem e camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$. Conquanto que não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo em particular, novamente, esses dados indicaram que o $Lt\beta R$ não foi necessário para a proliferação e maturação do progenitor de oligodendrócitos durante a fase de remielinização.

Exemplo 7 – Recrutamento de Micróglia/Macrófagos Não-Alterados em Camundongos Portadores de $Lt\beta R^{-/-}$

A cuprizona induz um estado inflamatório crônico no cérebro, incluindo o recrutamento de micróglia e macrófagos ativados para os locais de injúria (Matsushima e outros (2001), *Brain Pathol.* 11:107-116). As seções de parafina dos camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ e camundongos tipo selvagem foram manchadas com a lectina RCA-1 e a micróglia/macrófagos na linha intermediária do corpo caloso foram quantificados. Conforme mostrado na figura 4, o acúmulo de micróglia/macrófagos na linha intermediária do corpo caloso não foi afetado pela presença do $Lt\beta R$. Nenhuma significativa diferença em números de células RCA-1+ foi observada em qualquer ponto de tempo durante a fase de desmielinização ou remielinização desse modelo.

Exemplo 8 – Inibição do $Lt\beta R$ Funcional reduz a Desmielinização

Conquanto que não-limitado por qualquer teoria ou mecanismo em particular, esses estudos sugeriram que o $Lt\beta R$ teve um efeito dramático de exacerbação sobre a desmielinização ou um efeito benéfico potencialmente modesto durante a remielinização. Entretanto, os camundongos com ausência de $Lt\beta R$ no nascimento apresentam significativos problemas de desenvolvimento. Por exemplo, os camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ não

apresentam nódulos linfáticos mesentéricos, emplastros de Peyer e tecidos linfóides associados ao cólon, dessa forma, não apresentam um sistema funcional totalmente imune (Futterer e outros (1998), *Immunity* 9:59-70). Além disso, é conhecido na técnica que níveis da síntese de quimocina e citocina são controlados pelo $Lt\beta R$ (Chin e outros (2003), *Immuno. Rev.* 195:190-201), mas o impacto total do controle de $Lt\beta R$ de quimocinas e citocinas sobre o Sistema Nervoso Central não é conhecido. Além disso, as células naturais exterminadoras nos camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$ não possuem expressão superficial do receptor NK1.1 devido à proximidade do gene codificador e do gene *Ltbr* (Wu e outros (2001), *J. Immunol.* 166:1684-1689).

A inibição funcional do $Lt\beta R$ em camundongos tipo selvagem foi tornada possível usando uma proteína atrativa de fusão. Para examinar a validade dos dados acima mencionados em camundongos portadores de $Lt\beta R^{-/-}$, os quais demonstraram um papel prejudicial para o $Lt\beta R$ durante a desmielinização induzida por cuprizona, camundongos tipo C57BL6 foram tratados com $Lt\beta R$ -Ig (IgG1-Fc humano, $Lt\beta R$ de camundongo), proteína atrativa de fusão ou controle policlonal de IgG humano, durante o tratamento com cuprizona. Os camundongos foram previamente tratados no dia 1, depois, semanalmente, com injeções intraperitoneais (5 mg/kg) e foram mantidos em situação de dieta *ad libitum* de cuprizona a 0,2%, durante 3,5 semanas. Depois de 3,5 semanas, os camundongos foram submetidos à perfusão e seções do cérebro em parafina foram manchadas pelo método de LFB-PAS para examinar o grau de desmielinização na linha intermediária do corpo caloso. Os camundongos que foram tratados com controle de Ig humana foram significativamente mais desmielinizados do que os camundongos que receberam a proteína atrativa do inibidor de $Lt\beta R$ -Ig ($p < 0,02$) (Figura 5). Depois de 3,5 semanas, o marcador médio de desmielinização de camundongos que receberam injeções de controle de Ig foi bastante similar ao dos camundongos tipo selvagem tratados durante 4 semanas com cuprizona. O procedimento de imunoistoquímica para a proteína básica de mielina (MBP) confirmou a ausência de fibras mielinizadas em camundongos trata-

dos com o controle de Ig humano, comparado aos camundongos tratados com Lt β R-Ig. Em conclusão, esses resultados sugeriram que a desmielinização nos camundongos tratados com cuprizona foi significativamente retardada através da inibição do Lt β R.

5 Exemplo 9 – Inibição do Lt β R Intensifica a Remielinização

A seguir, a capacidade do tratamento mediante Lt β R-IgG1 em alterar o grau de remielinização depois de uma significativa desmielinização ocorrida foi examinada. Uma vantagem do modelo de cuprizona foi a capacidade de examinar eventos que influenciam a remielinização. Para investi-

10 gar o papel do Lt β R no processo de remielinização, camundongos C57BL6 foram tratados com cuprizona a 0,2% durante 6 semanas. Esse período de tratamento com a cuprizona, reprodutivamente, resultou numa completa desmielinização em todos os camundongos estudados até o momento, incluindo os camundongos tipo selvagem C57BL6 (Arnett e outros (2001), *Nat.*

15 *Neurosci.* 4:1116-1122 e Plant e outros (2005), *Glia* 49:1-14). Após 5 semanas e dois dias de tratamento com cuprizona, os camundongos receberam a injeção de Lt β R-IgG-1 de camundongo ou de IgG-1 de controle de camundongo. Isso foi seguido da injeção semanal do Lt β R-IgG1 de camundongo ou de IgG1 de controle de camundongo até a semana 10, quando a remieli-

20 nização se tornou evidente. Devido à preocupação de que o Fc humano possa proporcionar uma resposta imune nesse prolongado experimento, uma proteína de fusão consistindo em Lt β R de camundongo e IgG1-Fc de camundongo foi usada nesse experimento. Seções manchadas com LFB foram analisadas conforme disposto acima. De forma acentuada e surpreen-

25 dente, os camundongos tratados com mLt β R-mIgG1 mostraram uma remielinização significativamente maior ($p < 0,007$) do que os camundongos tratados com mIgG1 de controle (figura 6). Além disso, o procedimento de imunistoquímica para MBP confirmou uma reduzida remielinização em camundongos tratados com o controle de Ig humano, comparado com os camun-

30 dongs tratados com Lt β R-Ig. Para examinar esses dados, o número de oligodendrócitos maduros dentro do corpo caloso em 10 semanas foi quantificado. Os oligodendrócitos positivos de GST π foram mais abundantes no

corpo caloso dos camundongos tratados com mLt β R-Ig1, comparado aos controles tratados com Ig de camundongo de controle ($p < 0,04$). Em conclusão, a remielinização em camundongos tratados com cuprizona foi significativamente intensificada mediante pós-tratamento com um inibidor de sinalização de Lt β R.

Um determinado número de modalidades da invenção foi descrito. No entanto, deverá ser entendido que diversas modificações poderão ser feitas sem que seja afastado o espírito e escopo da invenção. Conseqüentemente, outras modalidades se encontram dentro do escopo das reivindicações seguintes.

Listagem de Sequências

<110> BIOGEN IDEC MA INC.
UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL

<120> TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DESMIELINIZANTES

15 <130> BGG-735PC
<140>
<141>
<150> PCT/US2007/081761
<151> 2007-10-18

20 <150> 60/862,343
<151> 2006-10-20
<160> 11
<170> VERSÃO de PatentIn 3.5
<210> 1

25 <211> 448
<212> PRT
<213> Sequência Artificial
<220>
<223> Descrição de Sequência Artificial: Polipetídeo Sintético

30 <400> 1
Met Leu Leu Pro Trp Ala Thr Ser Ala Pro Gly Leu Ala Trp Gly Pro
1 5 10 15

Leu Val Leu Gly Leu Phe Gly Leu Leu Ala Ala Ala Val Pro Pro Tyr
 20 25 30
 Ala Ser Glu Asn Gln Thr Cys Arg Asp Gln Glu Lys Glu Tyr Tyr Glu
 35 40 45
 5 Pro Gln His Arg Ile Cys Cys Ser Arg Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Val
 50 55 60
 Ser Ala Lys Cys Ser Arg Ile Arg Asp Thr Val Cys Ala Thr Cys Ala
 65 70 75 80
 Glu Asn Ser Tyr Asn Glu His Trp Asn Tyr Leu Thr Ile Cys Gln Leu
 10 85 90 95
 Cys Arg Pro Cys Asp Pro Val Met Gly Leu Glu Glu Ile Ala Pro Cys
 100 105 110
 Thr Ser Lys Arg Lys Thr Gln Cys Arg Cys Gln Pro Gly Met Phe Cys
 115 120 125
 15 Ala Ala Trp Ala Leu Glu Cys Thr His Cys Glu Leu Leu Ser Asp Cys
 130 135 140
 Pro Pro Gly Thr Glu Ala Glu Leu Lys Asp Glu Val Gly Lys Gly Asn
 145 150 155 160
 Asn His Cys Val Pro Cys Lys Ala Gly His Phe Gln Asn Thr Ser Ser
 20 165 170 175
 Pro Ser Ala Arg Cys Gln Pro His Thr Arg Cys Glu Asn Gln Gly Leu
 180 185 190
 Val Glu Ala Ala Pro Gly Thr Ala Gln Ser Asp Thr Thr Cys Lys Asn
 195 200 205
 25 Pro Leu Glu Pro Leu Pro Pro Glu Met Ser Gly Thr Met Val Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 30 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Val Pro Pro Tyr Ala Ser Glu Asn Gln Thr Cys Arg Asp Gln Glu Lys
 35 40 45
 Glu Tyr Tyr Glu Pro Gln His Arg Ile Cys Cys Ser Arg Cys Pro Pro
 50 55 60
 5 Gly Thr Tyr Val Ser Ala Lys Cys Ser Arg Ile Arg Asp Thr Val Cys
 65 70 75 80
 Ala Thr Cys Ala Glu Asn Ser Tyr Asn Glu His Trp Asn Tyr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Cys Gln Leu Cys Arg Pro Cys Asp Pro Val Met Gly Leu Glu Glu
 10 100 105 110
 Ile Ala Pro Cys Thr Ser Lys Arg Lys Thr Gln Cys Arg Cys Gln Pro
 115 120 125
 Gly Met Phe Cys Ala Ala Trp Ala Leu Glu Cys Thr His Cys Glu Leu
 130 135 140
 15 Leu Ser Asp Cys Pro Pro Gly Thr Glu Ala Glu Leu Lys Asp Glu Val
 145 150 155 160
 Gly Lys Gly Asn Asn His Cys Val Pro Cys Lys Ala Gly His Phe Gln
 165 170 175
 Asn Thr Ser Ser Pro Ser Ala Arg Cys Gln Pro His Thr Arg Cys Glu
 20 180 185 190
 Asn Gln Gly Leu Val Glu Ala Ala Pro Gly Thr Ala Gln Ser Asp Thr
 195 200 205
 Thr Cys Lys Asn Pro Leu Glu Pro Leu Pro Pro Glu Met Ser Gly Thr
 210 215 220
 25 Met Leu Met Leu Ala Val Leu Leu Pro Leu Ala Phe Phe Leu Leu Leu
 225 230 235 240
 Ala Thr Val Phe Ser Cys Ile Trp Lys Ser His Pro Ser Leu Cys Arg
 245 250 255
 Lys Leu Gly Ser Leu Leu Lys Arg Arg Pro Gln Gly Glu Gly Pro Asn
 30 260 265 270
 Pro Val Ala Gly Ser Trp Glu Pro Pro Lys Ala His Pro Tyr Phe Pro
 275 280 285

Asp Leu Val Gln Pro Leu Leu Pro Ile Ser Gly Asp Val Ser Pro Val
 290 295 300
 Ser Thr Gly Leu Pro Ala Ala Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Pro Gln
 305 310 315 320
 5 Gln Gln Ser Pro Leu Asp Leu Thr Arg Glu Pro Gln Leu Glu Pro Gly
 325 330 335
 Glu Gln Ser Gln Val Ala His Gly Thr Asn Gly Ile His Val Thr Gly
 340 345 350
 Gly Ser Met Thr Ile Thr Gly Asn Ile Tyr Ile Tyr Asn Gly Pro Val
 10 355 360 365
 Leu Gly Gly Pro Pro Gly Pro Gly Asp Leu Pro Ala Thr Pro Glu Pro
 370 375 380
 Pro Tyr Pro Ile Pro Glu Glu Gly Asp Pro Gly Pro Pro Gly Leu Ser
 385 390 395 400
 15 Thr Pro His Gln Glu Asp Gly Lys Ala Trp His Leu Ala Glu Thr Glu
 405 410 415
 His Cys Gly Ala Thr Pro Ser Asn Arg Gly Pro Arg Asn Gln Phe Ile
 420 425 430
 Thr His Asp
 20 435
 <210> 3
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Sequência Artificial
 25 <220>
 <223> Descrição de Sequência Artificial: Iniciador Sintético
 <400> 3
 ctggcatgga gagtgtggta 20
 <210> 4
 30 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Sequência Artificial

	<220>	
	<223> Descrição de Sequência Artificial: Iniciador Sintético	
	<400> 4	
	gatacgtcaa gccctcaag	20
5	<210> 5	
	<211> 40	
	<212> DNA	
	<213> Sequência Artificial	
	<220>	
10	<223> Descrição de Sequência Artificial: Iniciador Sintético	
	<400> 5	
	gtactctgcc agcctggcac agaagccgag gtcacagatg	40
	<210> 6	
	<211> 32	
15	<212> DNA	
	<213> Sequência Artificial	
	<220>	
	<223> Descrição de Sequência Artificial: Iniciador sintético	
	<400> 6	
20	ggtatggggt tgacagcggg ctcgagggga gg	32
	<210> 7	
	<211> 16	
	<212> DNA	
	<213> Sequência Artificial	
25	<220>	
	<223> Descrição de Sequência Artificial: Sonda Sintética	
	<400> 7	
	acgtcaactg tgtccc	16
	<210> 8	
30	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> Sequência Artificial	

<220>
 <223> Descrição de Sequência Artificial: Iniciador Sintético
 <400> 8
 gctgctggca ccagactt 18
 5 <210> 9
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 10 <223> Descrição de sequência Artificial: Iniciador Sintético
 <400> 9
 cggtaccac atccaagg 18
 <210> 10
 <211> 22
 15 <212> DNA
 <213> Sequência Artificial
 <220>
 <223> Descrição de Sequência Artificial: sonda Sintética
 <400> 10
 20 caaattacc actcccgacc cg 22
 <210> 11
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 11
 Ala Val Pro Pro Tyr Ala Ser Glu Asn Gln Thr Cys Arg Asp Gln Glu
 1 5 10 15
 Lys Glu Tyr Tyr Glu Pro Gln His Arg Ile Cys Cys Ser Arg Cys Pro
 20 25 30
 30 Pro Gly Thr Tyr Val Ser Ala Lys Cys Ser Arg Ile Arg Asp Thr Val
 35 40 45

Cys Ala Thr Cys Ala Glu Asn Ser Tyr Asn Glu His Trp Asn Tyr Leu
 50 55 60
 Thr Ile Cys Gln Leu Cys Arg Pro Cys Asp Pro Val Met Gly Leu Glu
 65 70 75 80
 5 Glu Ile Ala Pro Cys Thr Ser Lys Arg Lys Thr Gln Cys Arg Cys Gln
 85 90 95
 Pro Gly Met Phe Cys Ala Ala Trp Ala Leu Glu Cys Thr His Cys Glu
 100 105 110
 Leu Leu Ser Asp Cys Pro Pro Gly Thr Glu Ala Glu Leu Lys Asp Glu
 10 115 120 125
 Val Gly Lys Gly Asn Asn His Cys Val Pro Cys Lys Ala Gly His Phe
 130 135 140
 Gln Asn Thr Ser Ser Pro Ser Ala Arg Cys Gln Pro His Thr Arg Cys
 145 150 155 160
 15 Glu Asn Gln Gly Leu Val Glu Ala Ala Pro Gly Thr Ala Gln Ser Asp
 165 170 175
 Thr Thr Cys Lys Asn Pro Leu Glu Pro Leu Pro Pro Glu Met Ser Gly
 180 185 190
 Thr Met

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de um distúrbio desmielinizante em um ser humano, o método compreendendo:

5 (i) administrar a um ser humano uma dose de um LT β R solúvel, suficiente para promover uma remielinização, e

(ii) monitorar o ser humano quanto à remielinização.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o LT β R solúvel é administrado ao ser humano, até que a remielinização seja detectada no ser humano.

10 3. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é administrada uma vez a cada 3 a 10 dias; pelo menos duas vezes, e não mais que uma vez, a cada 5 a 20 dias; ou pelo menos duas vezes e não mais que uma vez a cada 28 a 31 dias.

15 4. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é administrada semanalmente.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é administrada bissemanalmente.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é administrada mensalmente.

20 7. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é administrada semanalmente, durante o período de pelo menos 4 semanas.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é administrada bissemanalmente, durante o período de pelo menos 6 semanas.

25 9. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a dose é administrada mensalmente, durante o período de pelo menos 3 meses.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o LT β R solúvel é o LT β R humano ou um fragmento de ligação de LT do mesmo.

30 11. Método, de acordo com a reivindicação 10, em que o LT β R solúvel compreende um fragmento de ligação de LT da região extracelular do LT β R humano (SEQ ID N°:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o LT β R

solúvel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N°:1.

13. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a remielinização é monitorada por meio de Imagem de Ressonância Magnética, Tomografia por Emissão de Pósitrons, Imagem Pesada por Difusão, Imagem de Tensor por Difusão, Mielografia, Teste Potencial Evocado ou Transferência de Magnetização.

14. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a remielinização é monitorada por uma melhoria de um sintoma de um distúrbio desmielinizante.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que o sintoma é uma redução de visão, dormência, fraqueza nas extremidades, tremores, intolerância ao calor, redução da fala, incontinência ou propriocepção reduzida.

16. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio desmielinizante é Esclerose Múltipla.

17. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio desmielinizante é selecionado do grupo que consiste em Esclerose Múltipla Reincidente/Remitente, Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, Esclerose Múltipla Reincidente Progressiva, Esclerose Múltipla Primária Progressiva e Esclerose Múltipla Aguda Fulminante.

18. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o distúrbio desmielinizante é selecionado do grupo que consiste em Mielinólise Pontina Central, Encefalomielite Aguda Disseminada, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Panencefalite Subaguda Esclerosante, Encefalomielite Pós-infecciosa, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica, Síndrome de Guillain-Barre, Doença de Devic, Esclerose Concêntrica de Baló e Leucodistrofia.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, em que a leucodistrofia é Leucodistrofia Metacromática, doença de Krabbé, Adrenoleucodistrofia, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Canavan, Ataxia de Infância com Hipomielinização Central, doença de Alexander ou doença de Refsum.

20. Método de tratamento de um distúrbio desmielinizante em um ser humano, o método compreendendo a administração a um ser humano de uma dose de um LT β R solúvel, em que a dosagem unitária, frequência de administração e duração do tratamento seja suficiente para que uma remielinização ocorra no ser humano.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o LT β R solúvel é administrado ao ser humano até que a remielinização seja detectada no ser humano.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a dose é administrada uma vez a cada 3 a 10 dias; pelo menos duas vezes, e não mais que uma vez, a cada 5 a 20 dias; ou pelo menos duas vezes e não mais que uma vez a cada 28 a 31 dias.

23. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a dose é administrada semanalmente.

24. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a dose é administrada bissemanalmente.

25. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a dose é administrada mensalmente.

26. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a dose é administrada semanalmente, durante o período de pelo menos 4 semanas.

27. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a dose é administrada bissemanalmente, durante o período de pelo menos 6 semanas.

28. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a dose é administrada mensalmente, durante o período de pelo menos 3 meses.

29. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o LT β R solúvel é o LT β R humano ou um fragmento de ligação de LT do mesmo.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, em que o LT β R solúvel compreende uma substancial porção da região extracelular do LT β R humano (SEQ ID N°:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, em que o LT β R solúvel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N°:1.

32. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a remielinização é monitorada por meio de Imagem de Ressonância Magnética, Tomografia por Emissão de Pósitrons, Imagem Pesada por Difusão, Imagem de Tensor por Difusão, Mielografia, Teste Potencial Evocado ou Transferência de Magnetização.

33. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que a remielinização é monitorada por uma melhoria de um sintoma de um distúrbio desmielinizante.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, em que o sintoma é uma redução de visão, dormência, fraqueza nas extremidades, tremores, intolerância ao calor, redução da fala, incontinência ou propriocepção reduzida.

35. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o distúrbio desmielinizante é Esclerose Múltipla.

36. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o distúrbio desmielinizante é selecionado do grupo que consiste em Esclerose Múltipla Reincidente/Remitente, Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, Esclerose Múltipla Reincidente Progressiva, Esclerose Múltipla Primária Progressiva e Esclerose Múltipla Aguda Fulminante.

37. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o distúrbio desmielinizante é selecionado do grupo que consiste em Mielinólise Pontina Central, Encefalomielite Aguda Disseminada, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Panencefalite Subaguda Esclerosante, Encefalomielite Pós-infecciosa, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica, Síndrome de Guillain-Barre, Doença de Devic, Esclerose Concêntrica de Baló e Leucodistrofia.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, em que a leucodistrofia é Leucodistrofia Metacromática, doença de Krabbé, Adrenoleucodistrofia, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Canavan, Ataxia de Infância com Hipomielinização Central, doença de Alexander ou doença de Refsum.

39. Método de tratamento de um distúrbio desmielinizante em

um ser humano, o método compreendendo:

(i) administrar a um ser humano uma dose de um LT β R solúvel, suficiente para promover uma remielinização, e

5 (ii) classificar o ser humano como tendo um nível previamente selecionado de remielinização.

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que o nível previamente selecionado de remielinização é nenhuma remielinização, um nível intermediário de remielinização ou um alto nível de remielinização.

10 41. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que o LT β R solúvel é administrado ao ser humano até que a remielinização seja detectada no ser humano.

15 42. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose é administrada uma vez a cada 3 a 10 dias; pelo menos duas vezes, e não mais que uma vez, a cada 5 a 20 dias; ou pelo menos duas vezes e não mais que uma vez a cada 28 a 31 dias.

43. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose é administrada semanalmente.

44. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose é administrada bissemanalmente.

20 45. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose é administrada mensalmente.

46. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose é administrada semanalmente, durante o período de pelo menos 4 semanas.

25 47. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose é administrada bissemanalmente, durante o período de pelo menos 6 semanas.

48. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a dose é administrada mensalmente, durante o período de pelo menos 3 meses.

30 49. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que o LT β R solúvel é o LT β R humano ou um fragmento de ligação de LT do mesmo.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, em que o LT β R solúvel compreende uma substancial porção da região extracelular do LT β R

humano (SEQ ID N°:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

51. Método, de acordo com a reivindicação 50, em que o LTβR solúvel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N°:1.

52. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a remielinização é monitorada por meio de Imagem de Ressonância Magnética, Tomografia por Emissão de Pósitrons, Imagem Pesada por Difusão, Imagem de Tensor por Difusão, Mielografia, Teste Potencial Evocado ou Transferência de Magnetização.

53. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a remielinização é monitorada por uma melhoria de um sintoma de um distúrbio desmielinizante.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, em que o sintoma é uma redução de visão, dormência, fraqueza nas extremidades, tremores, intolerância ao calor, redução da fala, incontinência ou propriocepção reduzida.

55. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que o distúrbio desmielinizante é Esclerose Múltipla.

56. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que o distúrbio desmielinizante é selecionado do grupo que consiste em Esclerose Múltipla Reincidente/Remitente, Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, Esclerose Múltipla Reincidente Progressiva, Esclerose Múltipla Primária Progressiva e Esclerose Múltipla Aguda Fulminante.

57. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que o distúrbio desmielinizante é selecionado do grupo que consiste em Mielinólise Pontina Central, Encefalomielite Aguda Disseminada, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Panencefalite Subaguda Esclerosante, Encefalomielite Pós-infecciosa, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica, Síndrome de Guillain-Barre, Doença de Devic, Esclerose Concêntrica de Baló e Leucodistrofia.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, em que a leucodistrofia é Leucodistrofia Metacromática, doença de Krabbé, Adrenoleucodistrofia, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Canavan, Ataxia de In-

fância com Hipomielinização Central, doença de Alexander ou doença de Refsum.

59. Método para promover remielinização, o método compreendendo:

- 5 (i) administrar a um ser humano receptor de uma terapia anti-TNF, uma dose de um $LT\beta R$ solúvel, suficiente para promover a remielinização no ser humano, e
- (ii) monitorar o ser humano quanto à remielinização.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que o ser humano tem uma doença autoimune.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, em que a doença autoimune é artrite reumatóide.

62. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a terapia anti-TNF consiste da administração de Humira, Enbrel ou Remicade.

15 63. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que o $LT\beta R$ solúvel é administrado ao ser humano até que a remielinização seja detectada no ser humano.

64. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que o $LT\beta R$ solúvel é um $LT\beta R$ humano ou um fragmento de ligação de LT do mesmo.

20 65. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a dose é administrada uma vez a cada 3 a 10 dias; pelo menos duas vezes, e não mais que uma vez, a cada 5 a 20 dias; ou pelo menos duas vezes e não mais que uma vez a cada 28 a 31 dias.

25 66. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a dose é administrada semanalmente.

67. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a dose é administrada bissemanalmente.

68. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a dose é administrada mensalmente.

30 69. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a dose é administrada semanalmente, durante o período de pelo menos 4 semanas.

70. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a dose é

administrada bissemanalmente, durante o período de pelo menos 6 semanas.

71. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a dose é administrada mensalmente, durante o período de pelo menos 3 meses.

5 72. Método, de acordo com a reivindicação 64, em que o $LT\beta R$ solúvel compreende uma substancial porção da região extracelular do $LT\beta R$ humano (SEQ ID N°:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

73. Método, de acordo com a reivindicação 72, em que o $LT\beta R$ solúvel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N°:1.

10 74. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que o distúrbio desmielinizante é selecionado do grupo que consiste em Esclerose Múltipla Reincidente/Remitente, Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, Esclerose Múltipla Reincidente Progressiva, Esclerose Múltipla Primária Progressiva e Esclerose Múltipla Aguda Fulminante.

15 75. Método, de acordo com a reivindicação 59, em que a remielinização é monitorada por uma melhoria de um sintoma de um distúrbio desmielinizante.

20 76. Método, de acordo com a reivindicação 75, em que o sintoma é uma redução de visão, dormência, fraqueza nas extremidades, tremores, intolerância ao calor, redução da fala, incontinência ou propriocepção reduzida.

25 77. Dispositivo de liberação projetado para administração subcutânea ou intramuscular de um $LT\beta R$ solúvel em um ser humano que apresenta um distúrbio desmielinizante, em que a dita administração seja suficiente para que uma remielinização ocorra no ser humano.

78. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 77, em que o dispositivo de liberação compreende $LT\beta R$ solúvel liofilizado.

30 79. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 77, em que o $LT\beta R$ solúvel é o $LT\beta R$ humano ou um fragmento de ligação de LT do mesmo.

80. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 79, em que o $LT\beta R$ solúvel compreende uma substancial porção da região ex-

tracelular do $LT\beta R$ humano (SEQ ID N°:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

81. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 80, em que o $LT\beta R$ solúvel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N°:1.

5 82. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 77, em que o dispositivo de liberação é uma seringa.

83. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 77, em que o distúrbio desmielinizante é Esclerose Múltipla.

84. Kit, compreendendo (i) uma ou mais doses unitárias de um
10 $LT\beta R$ solúvel e (ii) reagentes e instruções de como realizar um ensaio para realizar a remielinização.

85. Kit, de acordo com a reivindicação 84, em que o kit é para tratamento de Esclerose Múltipla.

86. Kit, de acordo com a reivindicação 84, em que o $LT\beta R$ solú-
15 vel é o $LT\beta R$ humano ou um fragmento de ligação de LT do mesmo.

87. Kit, de acordo com a reivindicação 86, em que o $LT\beta R$ solú-
vel compreende uma substancial porção da região extracelular do $LT\beta R$ hu-
mano (SEQ ID N°:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

88. Kit, de acordo com a reivindicação 87, em que o $LT\beta R$ solú-
20 vel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N°:1.

89. Dispositivo de liberação, compreendendo dois compartimen-
tos, em que o primeiro compartimento compreende uma dose unitária de um
 $LT\beta R$ solúvel liofilizado, em que a dose unitária é suficiente para que ocorra
a remielinização em um ser humano; e o segundo compartimento compre-
25 ende um líquido para reconstituir o $LT\beta R$ solúvel antes da administração a
um ser humano.

90. Dispositivo de liberação, como definido na reivindicação 88,
em que o $LT\beta R$ solúvel é o $LT\beta R$ humano ou um fragmento de ligação de LT
do mesmo.

30 91. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 90,
em que o $LT\beta R$ solúvel compreende uma substancial porção da região ex-
tracelular do $LT\beta R$ humano (SEQ ID N°:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

92. Dispositivo de liberação, de acordo com a reivindicação 91, em que o LT β R solúvel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N $^{\circ}$:1.

5 93. Método para instruir um paciente que apresenta um distúrbio desmielinizante, para tratar o distúrbio desmielinizante do paciente, o método compreendendo: (i) proporcionar ao paciente pelo menos duas doses unitárias de um LT β R solúvel; e (ii) instruir o paciente para auto-administrar as doses unitárias subcutaneamente, uma dose de cada vez, em que a dose unitária de um LT β R solúvel é suficiente para induzir a remielinização em um
10 paciente.

94. Método, de acordo com a reivindicação 93, compreendendo ainda a instrução ao paciente para se auto-monitorar quanto à remielinização.

15 95. Método, de acordo com a reivindicação 93, em que o paciente é instruído para auto-administrar as doses unitárias bissemanalmente, durante o período de pelo menos 4 semanas.

96. Método, de acordo com a reivindicação 93, em que o paciente é instruído para auto-administrar as doses unitárias mensalmente, durante o período de pelo menos 2 meses.

20 97. Método, de acordo com a reivindicação 93, em que o distúrbio desmielinizante é uma forma de Esclerose Múltipla.

98. Método, de acordo com a reivindicação 93, em que o LT β R solúvel é o LT β R humano ou um fragmento de ligação de LT do mesmo.

25 99. Método, de acordo com a reivindicação 98, em que o LT β R solúvel compreende uma substancial porção da região extracelular do LT β R humano (SEQ ID N $^{\circ}$:2), ligado a uma região Fc de um Ig.

100. Método, de acordo com a reivindicação 99, em que o LT β R solúvel compreende a sequência estabelecida na SEQ ID N $^{\circ}$:1.

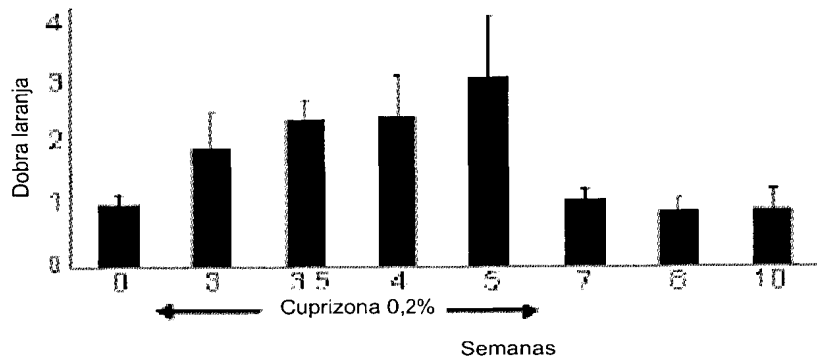


FIG. 1

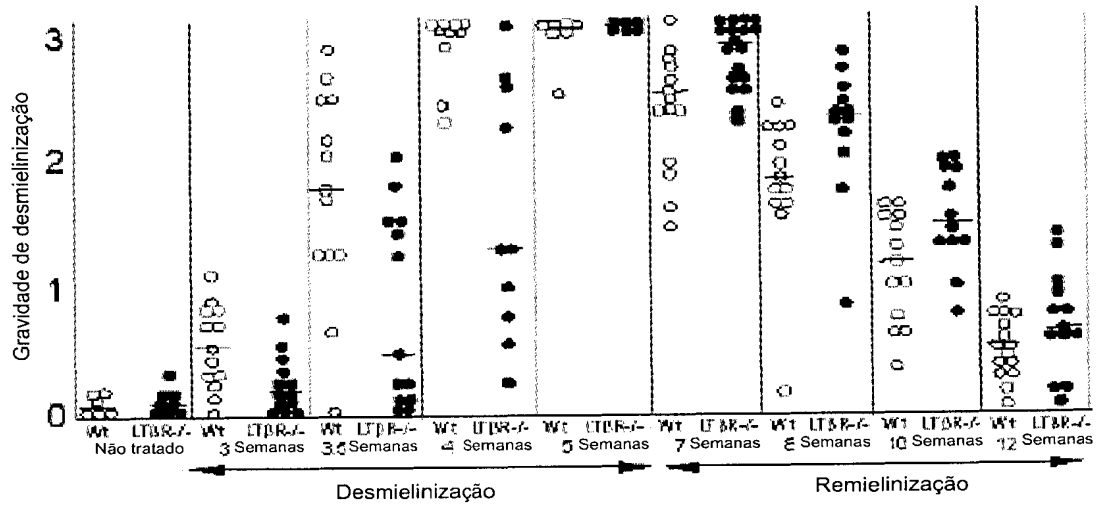


FIG. 2

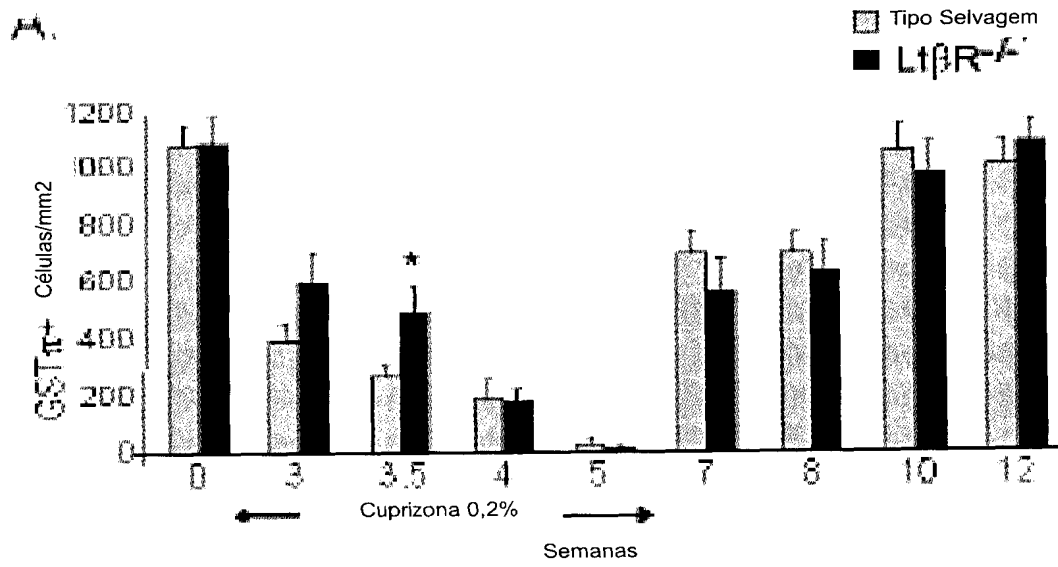


FIG. 3

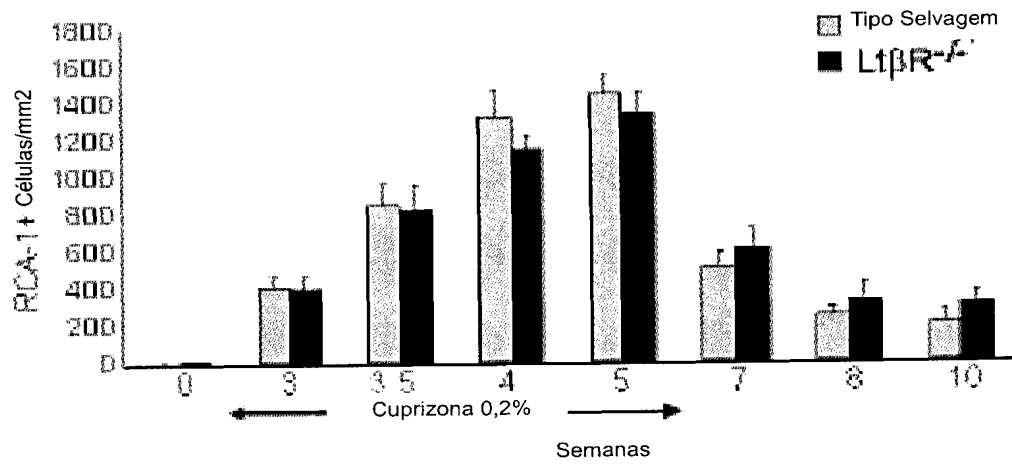


FIG. 4

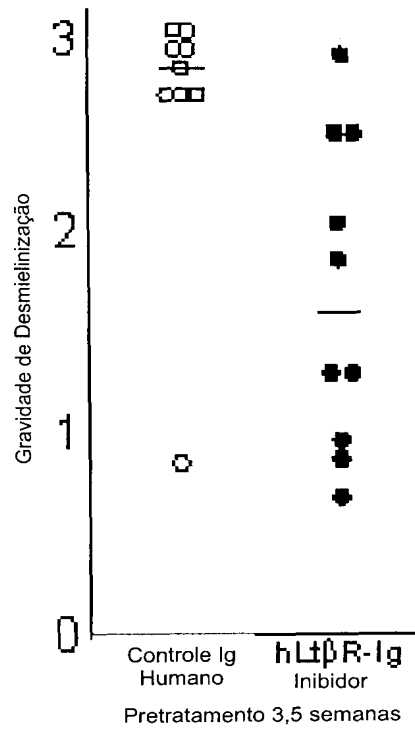


FIG. 5

RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DESMIELINIZANTES"**.

5 A presente invenção refere-se a métodos de tratamento de um distúrbio desmielinizante, usando inibidores do percurso da linfotoxina.