



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007129263/13, 14.02.2006

(30) Конвенционный приоритет:
14.02.2005 US 60/653,260
01.04.2005 US 60/667,492

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2009 Бюл. № 8

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
14.09.2007

(86) Заявка РСТ:
US 2006/005111 (14.02.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/088833 (24.08.2006)

Адрес для переписки:
190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51,
офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов.
М.И.Ниловой

(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

(72) Автор(ы):
КАРЕНО Беатрис М. (US),
КОЛЛИНС Мэри (US),
РАЙТ Джил Ф. (US),
ВУЛФМЭН Нэйл М. (US),
АРАЙ Мэйя (US),
ДЖЕЙКОБС Кеннет (US),
ЛУ Циджян (US),
ГУО Янджинг (US),
КИУ Янчанг (US)

(54) АНТИТЕЛА К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-17F И ДРУГИЕ АНТАГОНИСТЫ ОПОСРЕДУЕМОЙ IL-17F ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Формула изобретения

1. Способ скрининга тестируемых соединений на способность к антагонистическому воздействию на опосредуемую IL-17F передачу ов, включающий следующие стадии: приведение образца, содержащего IL-17F и IL-17R, в контакт с соединением; и

определение того, уменьшается ли взаимодействие IL-17F с IL-17R в указанном образце по сравнению с взаимодействием IL-17F с IL-17R в образце, который не приводили в контакт с указанным соединением, причем уменьшение взаимодействия IL-17F с IL-17R в образце, который привели в контакт с соединением, позволяет идентифицировать указанное соединение как соединение, ингибирующее взаимодействие IL-17F с IL-17R и способное к антагонистическому воздействию на опосредуемую IL-17F передачу сигналов.

2. Способ скрининга тестируемых соединений на способность к антагонистическому воздействию на опосредуемую IL-17F передачу сигналов, включающий следующие стадии:

приведение образца, содержащего IL-17F и IL-17RC, в контакт с соединением; и
определение того, уменьшается ли взаимодействие IL-17F с IL-17RC в указанном образце по сравнению с взаимодействием IL-17F с IL-17RC в образце, который не приводили в контакт с указанным соединением, причем уменьшение взаимодействия IL-17F с IL-17RC в образце, который привели в контакт с указанным соединением, позволяет идентифицировать указанное соединение как соединение, ингибирующее взаимодействие IL-17F с IL-17RC и способное к антагонистическому воздействию на опосредуемую IL-17F передачу сигналов.

3. Способ диагностирования нарушения, связанного с усилением опосредуемой IL-17F

передачи сигналов у объекта, включающий следующие стадии:

определение исследуемого количества продукта гена, который участвует в опосредуемой IL-17F передаче сигналов в образце, полученном от объекта; и

сравнение определенного исследуемого количества с нормальным количеством того же самого продукта гена, участвующего в опосредуемой IL-17F передаче сигналов, в контрольном образце, причем значительное превышение определенного исследуемого количества по сравнению с нормальным количеством позволяет диагностировать нарушение, связанное с усилением опосредуемой IL-17F передачи сигналов.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что нарушение выбирают из группы, включающей аутоиммунные заболевания, респираторные заболевания и воспалительные заболевания кишечника.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный продукт гена, который участвует в опосредуемой IL-17F передаче сигналов, представляет собой продукт гена IL-17F.

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный продукт гена, который участвует в опосредуемой IL-17F передаче сигналов, представляет собой продукт гена IL-17R.

7. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный продукт гена, который участвует в опосредуемой IL-17F передаче сигналов, представляет собой продукт гена IL-17RC.

8. Способ лечения объекта, который имеет предрасположенность или у которого диагностировали нарушение, связанное с усилением опосредуемой IL-17F передачи сигналов, включающий введение объекту терапевтически эффективного количества антагониста опосредуемой IL-17F передачи сигналов.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов выбирают из группы, включающей ингибирующий IL-17F полинуклеотид, ингибирующий IL-17R полинуклеотид, ингибирующий IL-17RC полинуклеотид, растворимый полипептид, который содержит IL-17R или его IL-17F связывающий фрагмент, растворимый полипептид, который содержит IL-17RC или его IL-17F связывающий фрагмент, ингибирующее антитело против IL-17F, ингибирующее антитело против IL-17R, ингибирующее антитело против IL-17RC и низкомолекулярный антагонист.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов представляет собой ингибирующий IL-17R полинуклеотид.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов представляет собой ингибирующий IL-17RC полинуклеотид.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанный ингибирующий полинуклеотид представляет собой мПНК, выбранную из группы, включающей нуклеотидные последовательности SEQ ID NOs: 17-24.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанный ингибирующий полинуклеотид представляет собой мПНК, выбранную из группы, включающей нуклеотидные последовательности SEQ ID NOs: 25-32.

14. Способ по п.9, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов представляет собой растворимый полипептид, который содержит IL-17R или его IL-17F связывающий фрагмент.

15. Способ по п.9, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов представляет собой растворимый полипептид, который содержит IL-17RC или его IL-17F связывающий фрагмент.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанный растворимый полипептид имеет последовательность аминокислот SEQ ID NO:34.

17. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанный растворимый полипептид имеет последовательность аминокислот SEQ ID NO:35.

18. Способ по п.9, отличающийся тем, что ингибирующий IL-17F полинуклеотид содержит нуклеотидную последовательность, которая соответствует или комплементарна нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:1 или фрагменту SEQ ID NO:1, или их ПНК эквиваленту, и в котором экспрессия указанного ингибирующего полинуклеотида в клетке приводит к пониженной экспрессии IL-17F.

19. Способ по п.9, отличающийся тем, что ингибирующий IL-17R полинуклеотид содержит последовательность нуклеотидов, которая соответствует или комплементарна

нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:5 или фрагменту SEQ ID NO:5, или их РНК эквиваленту, и в котором экспрессия указанного ингибирующего полинуклеотида в клетке приводит к пониженной экспрессии IL-17R.

20. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанный ингибирующий IL-17RC полинуклеотид содержит последовательность нуклеотидов, выбранную из группы, включающей последовательность нуклеотидов, которая соответствует или комплементарна нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, включающей SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:15 или фрагмент нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, включающей нуклеотидные последовательности, представленные в SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:15, или их РНК эквиваленты, и в котором экспрессия указанного ингибирующего полинуклеотида в клетке приводит к пониженной экспрессии IL-17RC.

21. Способ по п.8, отличающийся тем, что нарушение, связанное с усилением опосредуемой IL-17F передачи сигналов, представляет собой воспалительное нарушение.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что воспалительное нарушение выбрано из группы, включающей аутоиммунное заболевание, респираторное заболевание и воспалительное заболевание кишки.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что воспалительное нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание, при этом указанное аутоиммунное заболевание выбрано из группы, включающей артрит, псориаз, системную красную волчанку и рассеянный склероз.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

25. Способ по п.22, отличающийся тем, что воспалительное нарушение представляет собой респираторное заболевание, при этом указанное респираторное заболевание представляет собой кистозный фиброз.

26. Способ по п.22, отличающийся тем, что воспалительное нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

27. Способ по п.8, дополнительно включающий введение объекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что по меньшей мере один указанный дополнительный терапевтический агент выбран из группы, включающей ингибитор цитокина, ингибитор фактора роста, иммуносупрессант, противовоспалительный агент, ингибитор метаболизма, ингибитор фермента, цитотоксический агент и цитостатический агент.

29. Способ по п.27, отличающийся тем, что по меньшей мере один указанный дополнительный терапевтический агент выбран из группы, включающей антагонист TNF, анти-TNF агент, антагонист IL-12, антагонист IL-15, антагонист IL-17, антагонист IL-18, антагонист IL-22, агент, уменьшающий количество Т-клеток, агент, уменьшающий количество В-клеток, циклоспорин, FK-506, CCI-779, этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб, преднизолон, азатиоприн, золото, сульфасалазин, хлорохин, гидроксихингамин, миноциклин, анакинр, абатацепт, метотрексат, лефлуномид, рапамицин, аналог рапамицина, ингибитор Cox-2, ингибитор cPLA2, NSAID, ингибитор p38, антагонист B7.1, B7.2, ICOSL, ICOS и/или CD28 и антагонист CTLA4.

30. Способ ингибирования способности NF-κB активировать NF-κB-чувствительные промоторы в популяции клеток или у субъекта, включающий введение антагониста опосредуемой IL-17F передачи сигналов в популяцию клеток или субъекту.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов выбран из группы, включающей ингибирующий IL-17F полинуклеотид, ингибирующий IL-17R полинуклеотид, ингибирующий IL-17RC полинуклеотид, растворимый полипептид, который содержит IL-17R или его IL-17F связывающий фрагмент, растворимый полипептид, который содержит IL-17RC или его IL-17F-связывающий фрагмент, ингибирующее антитело против IL-17F, ингибирующее антитело против IL-17R, ингибирующее антитело против IL-17RC и низкомолекулярный антагонист.

32. Способ ингибирования биологической активности IL-17F в популяции клеток или у объекта, который включает введение антагониста сигналинга опосредуемой IL-17F передачи сигналов в популяцию клеток или пациенту.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов выбран из группы, включающей ингибирующий IL-17F полинуклеотид, ингибирующий IL-17R полинуклеотид, ингибирующий IL-17RC полинуклеотид, растворимый полипептид, который содержит IL-17R или его IL-17F связывающий фрагмент, растворимый полипептид, который содержит IL-17RC или его IL-17F связывающий фрагмент, ингибирующее антитело против IL-17F, ингибирующее антитело против IL-17R, ингибирующее антитело против IL-17RC и синтетический антагонист.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что биологическую активность IL-17F выбирают из группы, включающей дифференцировку нейтрофилов, рекрутирование нейтрофилов и индукцию цитокинов.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов и фармацевтически приемлемый носитель.

36. Фармацевтическая композиция по п.35, отличающаяся тем, что антагонист сигналинга опосредуемой IL-17F передачи сигналов выбран из группы, включающей ингибирующий IL-17F полинуклеотид, ингибирующий IL-17R полинуклеотид, ингибирующий IL-17RC полинуклеотид, растворимый полипептид, который содержит IL-17R или его IL-17F связывающий фрагмент, растворимый полипептид, который содержит IL-17RC или его IL-17F связывающий фрагмент, ингибирующее антитело против IL-17F, ингибирующее антитело против IL-17R, ингибирующее антитело к IL-17RC и низкомолекулярный антагонист.

37. Адъювант для вакцины, который содержит антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов и антиген, выбранный из группы, включающей аутоантиген, аллерген, аллоантиген и его фрагмент.

38. Адъювант по п.37, отличающийся тем, что указанный антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов выбран из группы, включающей ингибирующий IL-17F полинуклеотид, ингибирующий IL-17R полинуклеотид, ингибирующий IL-17RC полинуклеотид, растворимый полипептид, который содержит IL-17R или его IL-17F связывающий фрагмент, растворимый полипептид, который содержит IL-17RC или его IL-17F связывающий фрагмент, ингибирующее антитело против IL-17F, ингибирующее антитело против IL-17R, ингибирующее антитело против IL-17RC и низкомолекулярный антагонист.

39. Изолированное антитело, способное специфично связывать последовательность аминокислот, представленную SEQ ID NO:6.

40. Изолированное антитело, способное специфично связывать последовательность аминокислот, выбранную из группы последовательностей аминокислот, представленных SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, и SEQ ID NO:15.

41. Антитело по п.39, отличающееся тем, что антитело оказывает антагонистическое воздействие на опосредуемую IL-17F передачу сигналов.

42. Антитело по п.40, отличающееся тем, что антитело оказывает антагонистическое воздействие на опосредуемую IL-17F передачу сигналов.

43. Изолированное антитело, способное специфично связываться с белком IL-17F.

44. Антитело по п.43, отличающееся тем, что белок IL-17F представляет собой белок человека или примата.

45. Антитело по п.43, отличающееся тем, что белок IL-17F является мультимерным.

46. Антитело по п.45, отличающееся тем, что белок IL-17F представляет собой гомодимер IL-17F или гетеродимер IL-17F.

47. Антитело по п.46, отличающееся тем, что белок IL-17F представляет собой гетеродимер, причем указанный гетеродимер IL-17F представляет собой IL-17A/IL-17F.

48. Антитело по п.43, отличающееся тем, что указанное антитело ингибирует биологическую активность IL-17F.

49. Способ по любому из пп.1-3 или 8, отличающийся тем, что опосредуемая IL-17F передача сигналов опосредована гомодимером IL-17F, гетеродимером IL-17F или как

гомодимером IL-17F, так и гетеродимером IL-17F.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что опосредуемая IL-17F передача сигналов по меньшей мере частично опосредована гетеродимером IL-17F, причем гетеродимер IL-17F представляет собой IL-17A/IL-17F.

51. Способ по п.32, отличающийся тем, что биологическая активность IL-17F опосредована гомодимером IL-17F, гетеродимером IL-17F или как гомодимером IL-17F, так и гетеродимером IL-17F.

52. Способ по п.51, отличающийся тем, что биологическая активность IL-17F по меньшей мере частично опосредована гетеродимером IL-17F, причем гетеродимер IL-17F представляет собой IL-17A/IL-17F.

53. Фармацевтическая композиция по п.35, отличающаяся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов оказывает антагонистическое воздействие на гомодимер IL-17F, гетеродимер IL-17F или как на гомодимер IL-17F, так и на гетеродимер IL-17F.

54. Адъювант для вакцины по п.37, отличающийся тем, что антагонист опосредуемой IL-17F передачи сигналов оказывает антагонистическое воздействие на гомодимер IL-17F, гетеродимер IL-17F или как на гомодимер IL-17F, так и на гетеродимер IL-17F.

55. Способ ингибирования по меньшей мере одной активности, ассоциированной с опосредуемой IL-21 передачей сигналов, включающий оказание антагонистического воздействия на опосредуемую IL-17F передачу сигналов.

56. Способ ингибирования по меньшей мере одной активности, ассоциированной с опосредуемой IL-23 передачей сигналов, включающий оказание антагонистического воздействия на опосредуемую IL-17F передачу сигналов.

57. Способ по п.55, отличающийся тем, что опосредуемая IL-17F передача сигналов опосредована гомодимером IL-17F, гетеродимером IL-17F или как гомодимером IL-17F, так и гетеродимером IL-17F.

58. Способ по п.57, отличающийся тем, что опосредуемая IL-17F передача сигналов по меньшей мере частично опосредована гетеродимером IL-17F, причем гетеродимер IL-17F представляет собой IL-17A/IL-17F.

59. Способ очистки природного белка IL-17A, включающий а) активацию Т-клеток в среде и

б) иммунопреципитацию белка IL-17A из указанной среды.

60. Способ очистки природного белка IL-17F, включающий а) активацию Т-клеток в среде и

б) иммунопреципитацию белка IL-17F из указанной среды.

61. Способ по п.59, отличающийся тем, что белок IL-17A представляет собой гомодимер IL-17A, гетеродимер IL-17A или как гомодимер IL-17A, так и гетеродимер IL-17A.

62. Способ по п.60, отличающийся тем, что белок IL-17F представляет собой гомодимер IL-17F, гетеродимер IL-17F или как гомодимер IL-17F, так и гетеродимер IL-17F.

63. Способ по п.61, отличающийся тем, что белок IL-17A представляет собой гетеродимер, причем гетеродимер IL-17A представляет собой IL-17A/IL-17F.

64. Способ по п.62, отличающийся тем, что белок IL-17F представляет собой гетеродимер, причем гетеродимер IL-17F представляет собой IL-17A/IL-17F.

65. Способ по п.59 или 60, отличающийся тем, что указанная среда содержит IL-21.

66. Изолированный белок IL-17F, отличающийся тем, что белок IL-17F представляет собой гомодимер IL-17F или гетеродимер IL-17F.

67. Белок IL-17F по п.66, отличающийся тем, что белок IL-17F изолирован из природного источника.

68. Белок IL-17F по п.67, отличающийся тем, что указанный природный источник представляет собой по меньшей мере одну Т-клетку.

69. Изолированный белок IL-17A, отличающийся тем, что белок IL-17A представляет собой гомодимер IL-17A или гетеродимер IL-17A.

70. Белок IL-17A по п.69, отличающийся тем, что белок IL-17A изолирован из природного источника.

71. Белок IL-17A по п.70, отличающийся тем, что природный источник представляет

собой по меньшей мере одну Т-клетку.

72. Способ ингибирования по меньшей мере одной активности, ассоциированной с опосредуемой IL-17A передачей сигналов, включающий введение антагониста IL-17F.

73. Способ выделения гетеродимеров IL-17A/IL-17F, по существу, свободных от гомодимеров IL-17A и гомодимеров IL-17F, включающий а) экспрессию рекомбинантного белка IL-17A и рекомбинантного белка IL-17F в клетках-хозяевах, культивируемых в средах, причем рекомбинантный белок IL-17A содержит белок IL-17A или его фрагмент, соединенный с первой аффинной меткой, а рекомбинантный белок IL-17F содержит белок IL-17F или его фрагмент, соединенный со второй аффинной меткой; б) обеспечение возможности клеткам-хозяевам секретировать указанные рекомбинантный белок IL-17A и рекомбинантный белок IL-17F в среду; в) перенос среды на первую аффинную колонку в невозстанавливающих условиях, так что рекомбинантный белок IL-17A связывается с первой аффинной колонкой; г) элюирование связанного белка с первой аффинной колонки в невозстанавливающих условиях; д) перенос элюата, полученного на стадии г), на вторую аффинную колонку в невозстанавливающих условиях так, что рекомбинантный белок IL-17F связывается со второй аффинной колонкой; и

е) элюирование связанного белка со второй аффинной колонки при невозстанавливающих условиях, причем элюат, полученный на стадии е), содержит как рекомбинантный белок IL-17A, так и рекомбинантный белок IL-17F в форме гетеродимеров IL-17A/IL-17F.

74. Способ выделения гетеродимеров IL-17A/IL-17F, по существу, свободных от гомодимеров IL-17A и гомодимеров IL-17F, включающий а) экспрессию рекомбинантного белка IL-17A и рекомбинантного белка IL-17F в клетках-хозяевах, культивируемых в средах, причем рекомбинантный белок IL-17F содержит белок IL-17F или его фрагмент, соединенный с первой аффинной меткой, а рекомбинантный белок IL-17A содержит белок IL-17A или его фрагмент, соединенный со второй аффинной меткой; б) обеспечение возможности секретирования клетками-хозяевами указанного рекомбинантного белка IL-17A и рекомбинантного белка IL-17F в среду; в) перенос среды на первую аффинную колонку в невозстанавливающих условиях, так что рекомбинантный белок IL-17F связывается с первой аффинной колонкой; г) элюирование связанного белка с первой аффинной колонки в невозстанавливающих условиях; д) перенос элюата, полученного на стадии г), на вторую аффинную колонку в невозстанавливающих условиях, так что рекомбинантный белок IL-17A связывается со второй аффинной колонкой; и е) элюирование связанного белка со второй аффинной колонки в невозстанавливающих условиях, причем элюат, полученный на стадии е), содержит как рекомбинантный белок IL-17A, так и рекомбинантный белок IL-17F в форме гетеродимеров IL-17A/IL-17F.

75. Гетеродимер IL-17A/IL-17F, изолированный согласно способу по п.73 или 74.