



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2008137764/13**, 21.03.2007(30) Конвенционный приоритет:
21.03.2006 US 60/784,575
16.03.2007 US 60/895,303(43) Дата публикации заявки: **27.04.2010** Бюл. № 12(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **21.10.2008**(86) Заявка РСТ:
US 2007/064571 (21.03.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/109749 (27.09.2007)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):
**ДЖЕЙКОБСЕН Джек Стивен (US),
ТЭН Ксянг-Янг (US),
ЧИСТЯКОВА Людмила (US),
КОДАНГАТТИЛ Срикумар Раман (US),
ВИДОМ Энджела (US)****(54) СПОСОБЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АМИЛОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****(57) Формула изобретения**

1. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание или расстройство, которое характеризуется накоплением амилоида А-бета, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела, которое специфично связывается с RAGE и ингибирует связывание RAGE с его партнером по связыванию.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство характеризуется накоплением амилоида А-бета в мозге.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

5. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера в доклинической стадии.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное антитело:

(а) конкурирует за связывание с RAGE с антителом, выбранным из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4;

(б) связывается с эпитопом RAGE, который связывает антитело, выбранное из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4;

(с) содержит одну или более определяющих комплементарность областей (гипервариабельных участков, CDR) легкой цепи или тяжелой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4; или

(d) представляет собой RAGE-связывающий фрагмент антитела согласно (a), (b) или (с).

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанное антитело или RAGE-связывающий фрагмент антитела содержит:

вариабельную область легкой цепи, включающую гипервариабельные участки вариабельной области легкой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, включающую гипервариабельные участки последовательности вариабельной области тяжелой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:16);

константную область легкой цепи каппа человека; и

константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанное антитело или его RAGE-связывающий фрагмент содержит:

вариабельную область легкой цепи, имеющую последовательность аминокислот вариабельной области легкой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, имеющую последовательность аминокислот последовательности вариабельной области тяжелой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:16);

константную область легкой цепи каппа человека; и

и константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное антитело представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное химерное или гуманизированное антитело содержит константные области антитела человека или константные области, полученные из них.

11. Способ по п.1, включающий введение указанного антитела или его RAGE-связывающего фрагмента в комбинации с одним или более агентом, пригодным для лечения болезни Альцгеймера, с получением синергетического терапевтического эффекта.

12. Способ ингибирования или уменьшения накопления отложений амилоида А-бета у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела, которое специфично связывается с RAGE и ингибирует связывание RAGE с его партнером по связыванию.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

14. Способ по п.12, включающий ингибирование или уменьшение накопления отложений амилоида А-бета в мозге.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное накопление отложений амилоида А-бета в мозге связано с болезнью Альцгеймера.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное накопление отложений амилоида А-бета в мозге связано с болезнью Альцгеймера в доклинической стадии.

17. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное антитело:

(a) конкурирует за связывание с RAGE с антителом, выбранным из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4;

(b) связывается с эпитопом RAGE, который связывает антитело, выбранное из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4;

(с) содержит одну или более областей, определяющих комплементарность (гипервариабельных участков), легкой цепи или тяжелой цепи антитела, выбранного

из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4; или
(d) представляет собой RAGE-связывающий фрагмент антитела согласно (a), (b) или (c).

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанное антитело или RAGE-связывающий фрагмент антитела содержит:

вариабельную область легкой цепи, включающую гипервариабельные участки вариабельной области легкой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, включающую гипервариабельные участки последовательности вариабельной области тяжелой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:16);

константную область легкой цепи каппа человека; и

константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанное антитело или его RAGE-связывающий фрагмент содержит:

вариабельную область легкой цепи, имеющую последовательность аминокислот вариабельной области легкой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, имеющую последовательность аминокислот последовательности вариабельной области тяжелой цепи ХТ-М4 (SEQ ID NO:16);

константную область легкой цепи каппа человека; и

и константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

20. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное антитело представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанное химерное или гуманизированное антитело содержит константные области антитела человека или константные области, полученные из них.

22. Способ по п.12, включающий введение указанного антитела или его RAGE-связывающего фрагмента в комбинации с одним или более агентом, пригодным для ингибирования или уменьшения накопления амилоида А-бета, с получением синергетического эффекта.

23. Способ ингибирования или уменьшения нейродегенерации у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела, которое специфично связывается с RAGE и ингибирует связывание RAGE с его партнером по связыванию.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

25. Способ по п.23, включающий ингибирование или уменьшение нейродегенерации в мозге.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанная нейродегенерация связана с болезнью Альцгеймера.

27. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанная нейродегенерация связана с болезнью Альцгеймера в доклинической стадии.

28. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанное антитело:

(a) конкурирует за связывание с RAGE с антителом, выбранным из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4;

(b) связывается с эпитопом RAGE, который связывает антитело, выбранное из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4;

(c) содержит одну или более областей, определяющих комплементарность (гипервариабельных участков), легкой цепи или тяжелой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из ХТ-Н1, ХТ-Н2, ХТ-Н3, ХТ-Н5, ХТ-Н7 и ХТ-М4; или

(a) представляет собой RAGE-связывающий фрагмент антитела согласно (a), (b) или (c).

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанное антитело или RAGE-связывающий фрагмент антитела содержит:

вариабельную область легкой цепи, включающую гипервариабельные участки вариабельной области легкой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, включающую гипервариабельные участки последовательности вариабельной области тяжелой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:16);

константную область легкой цепи каппа человека; и

константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанное антитело или его RAGE-связывающий фрагмент содержит:

вариабельную область легкой цепи, имеющую последовательность аминокислот вариабельной области легкой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, имеющую последовательность аминокислот последовательности вариабельной области тяжелой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:16);

константную область легкой цепи каппа человека; и

и константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

31. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанное антитело представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что указанное химерное или гуманизированное антитело содержит константные области антитела человека или константные области, полученные из них.

33. Способ по п.23, включающий введение указанного антитела или его RAGE-связывающего фрагмента в комбинации с одним или более агентом, пригодным для ингибирования или уменьшения нейродегенерации, с получением синергетического эффекта.

34. Способ ингибирования или уменьшения снижения когнитивной функции, или улучшения когнитивной способности у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела, которое специфично связывается с RAGE и ингибирует связывание RAGE с его партнером по связыванию.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный спад когнитивной функции связан с болезнью Альцгеймера.

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный спад когнитивной функции связан с доклинической болезнью Альцгеймера.

38. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное антитело:

(a) конкурирует за связывание с RAGE с антителом, выбранным из группы, состоящей из XT-H1, XT-H2, XT-H3, XT-H5, XT-H7 и XT-M4;

(b) связывается с эпитопом RAGE, который связывается антителом, выбранным из группы, состоящей из XT-H1, XT-H2, XT-H3, XT-H5, XT-H7 и XT-M4;

(c) содержит одну или более областей, определяющих комплементарность (гипервариабельных участков), легкой цепи или тяжелой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из XT-H1, XT-H2, XT-H3, XT-H5, XT-H7 и XT-M4; или

(d) представляет собой RAGE-связывающий фрагмент антитела согласно (a), (b) или (c).

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанное антитело или RAGE-связывающий фрагмент антитела содержит:

вариабельную область легкой цепи, включающую гипервариабельные участки вариабельной области легкой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, включающую гипервариабельные участки

последовательности вариабельной области тяжелой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:16);
константную область легкой цепи каппа человека; и
константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанное антитело или его RAGE-связывающий фрагмент содержит:

вариабельную область легкой цепи, имеющую последовательность аминокислот вариабельной области легкой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:17);

вариабельную область тяжелой цепи, имеющую последовательность аминокислот последовательности вариабельной области тяжелой цепи XT-M4 (SEQ ID NO:16);

константную область легкой цепи каппа человека; и
и константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

41. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное антитело представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что указанное химерное или гуманизированное антитело содержит константные области антитела человека или константные области, полученные из них.

43. Способ по п.34, включающий введение указанного антитела или его RAGE-связывающего фрагмента в комбинации с одним или более агентами, пригодным для ингибирования или уменьшения снижения когнитивной функции, или улучшения когнитивной способности, с получением синергетического эффекта.