



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110997715 A

(43)申请公布日 2020.04.10

(21)申请号 201880026858.1

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22)申请日 2018.03.30

11105

(30)优先权数据

代理人 张晓飞

62/479,818 2017.03.31 US

(51)Int.Cl.

62/528,790 2017.07.05 US

C07K 16/18(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 39/395(2006.01)

2019.10.23

A61P 25/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/052236 2018.03.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/178950 EN 2018.10.04

(71)申请人 生物基因国际神经科学有限责任公司

地址 瑞士巴尔

(72)发明人 N.彭纳 K.K.穆拉里德哈兰

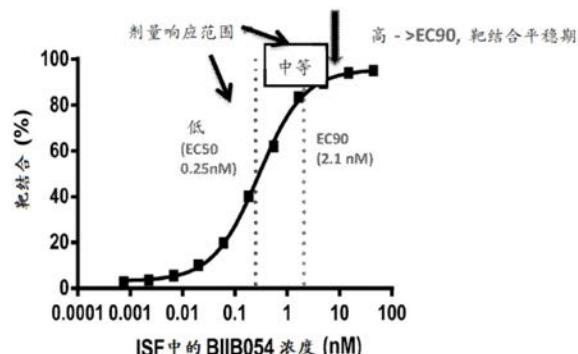
权利要求书5页 说明书19页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗突触核蛋白病的组合物和方法

(57)摘要

提供了抗 α -突触核蛋白抗体的剂量方案。这些剂量方案用于治疗突触核蛋白病，例如帕金森氏病(PD)、帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(LBVA)、单纯性自主神经衰竭(PAF)、多系统萎缩(MSA)和神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I)。



1. 一种治疗有需要的人类受试者的突触核蛋白病的方法,所述方法包括以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg或90mg/kg所述人类受试者体重的剂量向所述人类受试者静脉内施用抗 α -突触核蛋白抗体,其中所述抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:

(a) 所述VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:

VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;

VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且

VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;且

(b) 所述VL包含VL-CDR,其中:

VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;

VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且

VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述突触核蛋白病是帕金森氏病(PD)、帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(LBVAD)、多系统萎缩(MSA)、单纯性自主神经衰竭(PAF)或神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I)。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述突触核蛋白病是帕金森氏病。

4. 一种治疗有需要的人类受试者的中枢神经系统中的 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积的方法,所述方法包括以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg或90mg/kg所述人类受试者体重的剂量向所述人类受试者静脉内施用抗 α -突触核蛋白抗体,其中所述抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:

(a) 所述VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:

VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;

VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且

VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;且

(b) 所述VL包含VL-CDR,其中:

VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;

VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且

VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。

5. 如权利要求4所述的方法,其中所述人类受试者已被鉴定为在所述中枢神经系统中具有 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述VH由SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列组成。

7. 如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述VL由SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列组成。

8. 如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述VH由SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列组成且所述VL由SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列组成。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人类IgG1重链恒定区。

10. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人类 λ 轻链恒定区。

11. 如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述抗体包含重链和轻链,其中所述重

链由SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列组成且所述轻链由SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列组成。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中每4周、每3周、每2周或每周施用所述抗 α -突触核蛋白抗体。

13. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中每4周施用3mg/kg的所述抗 α -突触核蛋白抗体。

14. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中每4周施用5mg/kg的所述抗 α -突触核蛋白抗体。

15. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中每4周施用15mg/kg的所述抗 α -突触核蛋白抗体。

16. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中每4周施用45mg/kg的所述抗 α -突触核蛋白抗体。

17. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中每4周施用90mg/kg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述人类受试者被施用至少2剂的所述抗 α -突触核蛋白抗体。

19. 如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述人类受试者被施用至少12剂的所述抗 α -突触核蛋白抗体。

20. 一种无菌组合物,其包含固定剂量的210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg或6750mg抗 α -突触核蛋白抗体以及药学上可接受的载剂,其中所述抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:

(a) 所述VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:

VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;

VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且

VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;且

(b) 所述VL包含VL-CDR,其中:

VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;

VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且

VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。

21. 如权利要求20所述的无菌组合物,其中所述无菌组合物提供于小瓶中。

22. 如权利要求20所述的无菌组合物,其中所述无菌组合物提供于适于静脉内施用所述抗 α -突触核蛋白抗体的注射器或泵中。

23. 如权利要求20至22中任一项所述的无菌组合物,其中所述VH由SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列组成。

24. 如权利要求20至22中任一项所述的无菌组合物,其中所述VL由SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列组成。

25. 如权利要求20至22中任一项所述的无菌组合物,其中所述VH由SEQ ID NO:8中列出的所述氨基酸序列组成且所述VL由SEQ ID NO:9中列出的所述氨基酸序列组成。

26. 如权利要求20至25中任一项所述的无菌组合物,其中所述抗体包含人类IgG1重链恒定区。

27. 如权利要求20至25中任一项所述的无菌组合物,其中所述抗体包含人类λ轻链恒定区。

28. 如权利要求20至22中任一项所述的无菌组合物,其中所述抗体包含重链和轻链,其中所述重链由SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列组成且所述轻链由SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列组成。

29. 一种治疗有需要的人类受试者的突触核蛋白病的方法,所述方法包括向所述人类受试者静脉内施用固定剂量的来自如权利要求20至28中任一项所述的无菌组合物的所述抗α-突触核蛋白抗体。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述突触核蛋白病是帕金森氏病(PD)、帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(LBVAD)、多系统萎缩(MSA)、单纯性自主神经衰竭(PAF)或神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I)。

31. 如权利要求29所述的方法,其中所述突触核蛋白病是帕金森氏病。

32. 一种治疗有需要的人类受试者的中枢神经系统中的α-突触核蛋白的异常积聚或沉积的方法,所述方法包括向所述人类受试者静脉内施用所述固定剂量的来自如权利要求20至28中任一项所述的无菌组合物的所述抗α-突触核蛋白抗体。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述人类受试者已被鉴定为在所述中枢神经系统中具有α-突触核蛋白的异常积聚或沉积。

34. 如权利要求29至33中任一项所述的方法,其中每4周、每3周、每2周或每周施用所述抗α-突触核蛋白抗体。

35. 如权利要求29至33中任一项所述的方法,其中每4周施用210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg或6750mg的固定剂量。

36. 如权利要求29至35中任一项所述的方法,其中所述人类受试者被施用至少2剂的所述抗α-突触核蛋白抗体。

37. 如权利要求29至35中任一项所述的方法,其中所述人类受试者被施用至少12剂的所述抗α-突触核蛋白抗体。

38. 一种治疗有需要的人类受试者的突触核蛋白病的方法,所述方法包括向所述人类受试者静脉内施用固定剂量的210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg或6750mg抗α-突触核蛋白抗体,其中所述抗α-突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:

(a) 所述VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:

VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;

VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且

VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;且

(b) 所述VL包含VL-CDR,其中:

VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;

VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且

VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。

39. 如权利要求38所述的方法,其中所述突触核蛋白病是帕金森氏病(PD)、帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(LBVAD)、多系统萎缩(MSA)、单纯性自主神经衰竭(PAF)或神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I)。

40. 如权利要求38所述的方法,其中所述突触核蛋白病是帕金森氏病。

41. 一种治疗有需要的人类受试者的中枢神经系统中的 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积的方法,所述方法包括向所述人类受试者静脉内施用固定剂量的210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg或6750mg抗 α -突触核蛋白抗体,其中所述抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:

(a) 所述VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:

VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;

VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且

VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;且

(b) 所述VL包含VL-CDR,其中:

VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;

VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且

VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。

42. 如权利要求41所述的方法,其中所述人类受试者已被鉴定为在所述中枢神经系统中具有 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积。

43. 如权利要求38至42中任一项所述的方法,其中所述VH由SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列组成。

44. 如权利要求38至42中任一项所述的方法,其中所述VL由SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列组成。

45. 如权利要求38至42中任一项所述的方法,其中所述VH由SEQ ID NO:8中列出的所述氨基酸序列组成且所述VL由SEQ ID NO:9中列出的所述氨基酸序列组成。

46. 如权利要求38至45中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人类IgG1重链恒定区。

47. 如权利要求38至45中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人类 λ 轻链恒定区。

48. 如权利要求38至42中任一项所述的方法,其中所述抗体包含重链和轻链,其中所述重链由SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列组成且所述轻链由SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列组成。

49. 如权利要求38至48中任一项所述的方法,其中每4周、每3周、每2周或每周施用所述抗 α -突触核蛋白抗体。

50. 如权利要求20至28中任一项所述的无菌组合物,其包含固定剂量的250mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

51. 如权利要求20至28中任一项所述的无菌组合物,其包含固定剂量的1250mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

52. 如权利要求20至28中任一项所述的无菌组合物,其包含固定剂量的3500mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

53. 如权利要求29至37中任一项所述的方法,其中所述固定剂量是250mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

54. 如权利要求29至37中任一项所述的方法,其中所述固定剂量是1250mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

55. 如权利要求29至37中任一项所述的方法,其中所述固定剂量是3500mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

56. 如权利要求38至49中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述人类受试者静脉内施用固定剂量的250mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

57. 如权利要求38至49中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述人类受试者静脉内施用固定剂量的1250mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

58. 如权利要求38至49中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述人类受试者静脉内施用固定剂量的3500mg所述抗 α -突触核蛋白抗体。

用于治疗突触核蛋白病的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请主张于2017年3月31日提出申请的美国临时申请第62/479,818号和于2017年7月5日提出申请的美国临时申请第62/528,790号的优先权益,这两个申请的内容以引用方式整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本申请总体上涉及用于临床使用抗 α -突触核蛋白抗体的剂量方案。

背景技术

[0004] 蛋白质错误折叠和聚集是许多神经变性疾病(例如突触核蛋白病)的病理方面。 α -突触核蛋白的聚集体是与帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)相关的路易体和路易神经突的主要组分。 α -突触核蛋白是一种天然未折叠的蛋白质,可以采用不同的聚集形态,包括寡聚体、原纤丝和纤丝。已显示小的寡聚聚集体是尤其有毒的。

[0005] 为治疗越来越多的突触核蛋白病患者,需要针对 α -突触核蛋白的治疗性抗体和用于临床使用这种抗 α -突触核蛋白抗体的适当剂量方案。

发明内容

[0006] 本公开部分涉及 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段的剂量方案和它们在治疗突触核蛋白病中的用途。

[0007] 在一个方面中,提供治疗有需要的人类受试者的突触核蛋白病的方法。所述方法涉及以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg、90mg/kg或135mg/kg人类受试者体重的剂量向人类受试者静脉施用抗 α -突触核蛋白抗体。抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;并且VL包含VL-CDR,其中:VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。

[0008] 在这方面的一些实施方案中,突触核蛋白病是帕金森氏病(PD)、帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)的路易体变体(LBVAD)、多系统萎缩(MSA)、单纯性自主神经衰竭(PAF)或神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I)。在特定实施方案中,突触核蛋白病是帕金森氏病(PD)。在一些情况下,PD是轻度PD。在其它情况下,PD是中度PD。

[0009] 在另一方面中,本公开的特征在于治疗有需要的人类受试者的中枢神经系统中的 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积的方法。所述方法包括以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg、90mg/kg或135mg/kg人类受试者体重的剂量向人类受试者静脉内施用抗 α -突触核蛋白抗体。抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区

(VL), 其中: VH包含VH互补决定区 (VH-CDR), 其中: VH-CDR1由SEQ ID N0:1的氨基酸残基组成; VH-CDR2由SEQ ID N0:2的氨基酸残基组成; 且VH-CDR3由SEQ ID N0:3的氨基酸残基组成; 并且VL包含VL-CDR, 其中: VL-CDR1由SEQ ID N0:4的氨基酸残基组成; VL-CDR2由SEQ ID N0:5的氨基酸残基组成; 且VL-CDR3由SEQ ID N0:6的氨基酸残基组成。

[0010] 在此方面的一些实施方案中, 人类受试者已被鉴定为在中枢神经系统中具有 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积。在某些情况下, 人类受试者是通过包括以下的方法通过 α -突触核蛋白的体内成像(例如, 在脑中)来鉴定: 正电子发射断层摄影术(PET)、单光子发射断层摄影术(SPECT)、近红外(NIR)光学成像、磁共振成像(MRI)、多巴胺转运蛋白成像或黑质超声波检查。在其它情况下, 人类受试者是通过测定向受试者外周施用抗 α -突触核蛋白抗体后从受试者获得的血液、血浆或脑脊髓液(CSF)样品中 α -突触核蛋白的水平并比较受试者中测定的 α -突触核蛋白水平与参考标准来鉴定, 其中血液、血浆或CSF样品中 α -突触核蛋白的水平与参考标准之间的差异或相似性与受试者脑中 α -突触核蛋白的水平相关联。在一些实施方案中, 人类受试者已通过具有突触核蛋白病的症状来鉴定。

[0011] 在此方面的一些实施方案中, 人类受试者具有罹患帕金森氏病的风险(例如, 归因于受试者具有遗传风险因子, 例如SNCA、LRRK2、Parkin、PINK1、DJ1、ATP13A2、PLA2G6、FBXO7、UCHL1、GIGYF2、HTRA2或EIF4G1基因的突变)或人类受试者患有前驱性帕金森氏病(例如, 受试者具有与帕金森氏病的未来发展相关的症状或症状群, 例如嗅觉减退、REM行为障碍、脂溢性皮炎和/或某些自主神经症状, 包括但不限于直立性低血压、阳痿和/或排尿控制病症)。

[0012] 这些实施方案适用于上述两个方面。在某些实施方案中, VH由SEQ ID N0:8中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中, VL由SEQ ID N0:9中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中, VH由SEQ ID N0:8中列出的氨基酸序列组成且VL由SEQ ID N0:9中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中, 抗体包含人类IgG1重链恒定区。在一些实施方案中, 抗体包含人类 λ 轻链恒定区。在某些实施方案中, 抗体包含人类IgG1重链恒定区和人类 λ 轻链恒定区。在另一些实施方案中, 抗体包含重链和轻链, 其中重链由SEQ ID N0:10中列出的氨基酸序列组成且轻链由SEQ ID N0:11中列出的氨基酸序列组成。在一些实施方案中, 每4周、每3周、每2周或每周施用抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中, 每4周或每月施用1mg/kg的抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中, 每4周或每月施用3mg/kg的抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中, 每4周或每月施用5mg/kg的抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中, 每4周或每月施用15mg/kg的抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中, 45mg/kg的抗 α -突触核蛋白抗体每4周或每月施用。在一些实施方案中, 每4周或每月施用90mg/kg的抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中, 每4周或每月施用135mg/kg的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中, 人类受试者被施用至少2剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中, 人类受试者被施用至少4剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中, 人类受试者被施用至少6剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中, 人类受试者被施用至少10剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中, 人类受试者被施用至少12剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在上述给药方案的某些实施方案中, 人类受试者被施用抗 α -突触核蛋白抗体达至少1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年、13年、14年、15年、16年、17年、18年、19年、20年或

更多年。

[0013] 在第三方面中,本公开提供无菌组合物,包含固定剂量的210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg抗 α -突触核蛋白抗体以及药学上可接受的载剂。抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;并且VL包含VL-CDR,其中:VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。在一些情况下,固定剂量是250mg、1250mg和/或3500mg抗 α -突触核蛋白抗体。

[0014] 在此方面的某些实施方案中,无菌组合物提供于小瓶中。在其它实施方案中,无菌组合物提供于适于静脉内施用抗 α -突触核蛋白抗体的注射器或泵中。在某些实施方案中,VH由SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,VL由SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,VH由SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列组成且VL由SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,抗体包含人类IgG1重链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含人类 λ 轻链恒定区。在某些实施方案中,抗体包含人类IgG1重链恒定区和人类 λ 轻链恒定区。在另一些实施方案中,抗体包含重链和轻链,其中重链由SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列组成且轻链由SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,无菌组合物包含固定剂量的250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,无菌组合物包含固定剂量的1250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在其它实施方案中,无菌组合物包含固定剂量的3500mg抗 α -突触核蛋白抗体。

[0015] 在第四方面中,特征在于治疗有需要的人类受试者的突触核蛋白病的方法。所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的来自上述第三方面的无菌组合物的抗 α -突触核蛋白抗体。

[0016] 在此方面的某些实施方案中,突触核蛋白病是帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(LBVAD)、多系统萎缩(MSA)、单纯性自主神经衰竭(PAF)或神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I)。在特定实施方案中,突触核蛋白病是帕金森氏病。在某些情况下,PD是轻度PD。在其它情况下,PD是中度PD。在一些实施方案中,固定剂量是250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,固定剂量是1250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,固定剂量是3500mg抗 α -突触核蛋白抗体。

[0017] 在第五方面中,本公开涉及治疗有需要的人类受试者的中枢神经系统中的 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积的方法。所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的来自上述第三方面的无菌组合物的抗 α -突触核蛋白抗体。

[0018] 在某些实施方案中,人类受试者已被鉴定为在中枢神经系统中具有 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积。在某些情况下,人类受试者是通过包括以下的方法通过 α -突触核蛋白的体内成像(例如,在脑中)来鉴定:正电子发射断层摄影术(PET)、单光子发射断层摄影术(SPECT)、近红外(NIR)光学成像、磁共振成像(MRI)、多巴胺转运蛋白成像或黑质超声波检查。在其它情况下,人类受试者是通过测定向受试者外周施用抗 α -突触核蛋白抗体后从受试者获得的血液或血浆样品中 α -突触核蛋白的水平并比较受试者中测定的 α -突触核蛋白

水平与参考标准来鉴定,其中血液或血浆样品中 α -突触核蛋白的水平与参考标准之间的差异或相似性与受试者脑中 α -突触核蛋白的水平相关联。在一些实施方案中,固定剂量是250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,固定剂量是1250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,固定剂量是3500mg抗 α -突触核蛋白抗体。

[0019] 在一些实施方案中,人类受试者具有罹患帕金森氏病的风险(例如,归因于受试者具有遗传风险因子,例如SNCA、LRRK2、Parkin、PINK1、DJ1、ATP13A2、PLA2G6、FBXO7、UCHL1、GIGYF2、HTRA2或EIF4G1基因的突变)或人类受试者患有前驱性帕金森氏病(例如,受试者具有与帕金森氏病的未来发展相关的症状或症状群,例如嗅觉减退、REM行为障碍、脂溢性皮炎和/或某些自主神经症状,包括但不限于直立性低血压、阳痿和/或排尿控制病症)。

[0020] 这些实施方案适用于上述第四和第五方面。在一些实施方案中,每4周、每3周、每2周或每周施用抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,每4周施用210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg的固定剂量。在一些实施方案中,每4周施用250mg的固定剂量。在一些实施方案中,每4周施用1250mg的固定剂量。在一些实施方案中,每4周施用3500mg的固定剂量。在某些实施方案中,人类受试者被施用至少2剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中,人类受试者被施用至少4剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中,人类受试者被施用至少6剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中,人类受试者被施用至少8剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中,人类受试者被施用至少10剂的抗 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中,人类受试者被施用至少12剂的抗 α -突触核蛋白抗体。

[0021] 在第六方面中,本公开提供治疗有需要的人类受试者的突触核蛋白病的方法。所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg的抗 α -突触核蛋白抗体。抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:VH-CDR1由SEQ ID NO:1的氨基酸残基组成;VH-CDR2由SEQ ID NO:2的氨基酸残基组成;且VH-CDR3由SEQ ID NO:3的氨基酸残基组成;并且VL包含VL-CDR,其中:VL-CDR1由SEQ ID NO:4的氨基酸残基组成;VL-CDR2由SEQ ID NO:5的氨基酸残基组成;且VL-CDR3由SEQ ID NO:6的氨基酸残基组成。

[0022] 在某些实施方案中,突触核蛋白病是帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(LBVAD)、多系统萎缩(MSA)、单纯性自主神经衰竭(PAF)或神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I)。在特定实施方案中,突触核蛋白病是帕金森氏病(PD)。在一些情况下,PD是轻度PD。在其它情况下,PD是中度PD。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的1250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中,所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的3500mg抗 α -突触核蛋白抗体。

[0023] 在第七方面中,本公开提供治疗有需要的人类受试者的中枢神经系统中的 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积的方法。所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg的抗 α -突触核蛋白抗体。抗 α -突触核蛋白抗体包含免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL),其中:VH包含VH互补决定区(VH-CDR),其中:

VH-CDR1由SEQ ID N0:1的氨基酸残基组成；VH-CDR2由SEQ ID N0:2的氨基酸残基组成；且VH-CDR3由SEQ ID N0:3的氨基酸残基组成；并且VL包含VL-CDR，其中：VL-CDR1由SEQ ID N0:4的氨基酸残基组成；VL-CDR2由SEQ ID N0:5的氨基酸残基组成；且VL-CDR3由SEQ ID N0:6的氨基酸残基组成。

[0024] 在一些实施方案中，人类受试者被鉴定为或已被鉴定为在中枢神经系统中具有 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积。在某些情况下，人类受试者是通过包括以下的方法通过 α -突触核蛋白的体内成像（例如，在脑中）来鉴定：正电子发射断层摄影术（PET）、单光子发射断层摄影术（SPECT）、近红外（NIR）光学成像、磁共振成像（MRI）、多巴胺转运蛋白成像或黑质超声波检查。在其它情况下，人类受试者是或已通过测定向受试者外周施用抗 α -突触核蛋白抗体后从受试者获得的血液或血浆样品中 α -突触核蛋白的水平并比较受试者中测定的 α -突触核蛋白水平与参考标准来鉴定，其中血液或血浆样品中 α -突触核蛋白的水平与参考标准之间的差异或相似性与受试者脑中 α -突触核蛋白的水平相关联。

[0025] 在一些实施方案中，人类受试者具有罹患帕金森氏病的风险（例如，归因于受试者具有遗传风险因子，例如SNCA、LRRK2、Parkin、PINK1、DJ1、ATP13A2、PLA2G6、FBXO7、UCHL1、GIGYF2、HTRA2或EIF4G1基因的突变）或人类受试者患有前驱性帕金森氏病（例如，受试者具有与帕金森氏病的未来发展相关的症状或症状群，例如嗅觉减退、REM行为障碍、脂溢性皮炎和/或某些自主神经症状，包括但不限于直立性低血压、阳痿和/或排尿控制病症）。在一些实施方案中，所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中，所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的1250mg抗 α -突触核蛋白抗体。在一些实施方案中，所述方法包括向人类受试者静脉内施用固定剂量的3500mg抗 α -突触核蛋白抗体。

[0026] 这些实施方案适用于上述第六与第七方面。在某些实施方案中，VH由SEQ ID N0:8中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中，VL由SEQ ID N0:9中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中，VH由SEQ ID N0:8中列出的氨基酸序列组成且VL由SEQ ID N0:9中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中，抗体包含人类IgG1重链恒定区。在一些实施方案中，抗体包含人类 λ 轻链恒定区。在某些实施方案中，抗体包含人类IgG1重链恒定区和人类 λ 轻链恒定区。在另一些实施方案中，抗体包含重链和轻链，其中重链由SEQ ID N0:10中列出的氨基酸序列组成且轻链由SEQ ID N0:11中列出的氨基酸序列组成。在某些实施方案中，每月、每4周、每3周、每2周或每周施用抗 α -突触核蛋白抗体。

[0027] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。虽然类似于或等同于本文所述方法和材料的方法和材料可以用于本发明的实践或测试，但在下文中描述例示性方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献的全文都以引用方式并入本文中。在冲突的情况下，以本申请（包括定义）为准。所述材料、方法和实例仅具有说明性的，而不是限制性的。

[0028] 从下面的详细描述和权利要求中，本发明的其它特征和优点将变得显而易见。

附图说明

[0029] 图1是绘示单独人类受试者中BIIB054的血清浓度（ng/ml）的图。该图中的每条曲线对应于不同的人类受试者。

[0030] 图2是显示在指示时间为每个剂量水平的患者计算的平均血清分布的图。离x轴最远的曲线对应于135mg/kg；下一条对应于90mg/kg；下一条对应于45mg/kg；下一条对应于15mg/kg；下一条对应于5mg/kg；且离x轴最近的曲线对应于1mg/kg。

[0031] 图3是显示AUC的剂量依赖性(在1至135mg/kg的剂量范围内)的图。

[0032] 图4是显示Cmax的剂量依赖性(在1至135mg/kg的剂量范围内)的图。

[0033] 图5是显示间隙液(ISF)中的BIIB054浓度相对于 α -突触核蛋白靶结合百分比的剂量响应范围的图。

[0034] 图6是显示3mg/kg、15mg/kg和45mg/kg剂量的CSF浓度对时间的图。

[0035] 图7是显示三个剂量的模拟CSF浓度-时间分布的图。

具体实施方式

[0036] 本公开的特征在于抗 α -突触核蛋白抗体和其 α -突触核蛋白结合片段的剂量方案和它们在治疗突触核蛋白病(例如,与 α -突触核蛋白的聚集体相关的病症,例如帕金森氏病(PD)、帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(AD)、单纯性自主神经衰竭(PAF)、多系统萎缩(MSA)和神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I))方面的用途。

[0037] α -突触核蛋白

[0038] 突触核蛋白是主要在神经组织和某些肿瘤中表达的可溶性小蛋白质。该家族包括三种已知蛋白质: α -突触核蛋白、 β -突触核蛋白和 γ -突触核蛋白。所有突触核蛋白都有一个高度保守的 α 螺旋脂质结合基序,与可交换载脂蛋白的A2类脂质结合结构域相似。在脊椎动物之外未发现突触核蛋白家族成员,尽管它们与植物“晚期胚胎丰富”蛋白具有一些保守的结构相似性。 α -突触核蛋白和 β -突触核蛋白主要发现于脑组织中,在脑组织中它们主要出现在突触前末端。 γ -突触核蛋白主要发现于外周神经系统和视网膜中,但它在乳腺肿瘤中的表达是肿瘤进展的标志。尚未确定任一突触核蛋白的正常细胞功能,尽管一些数据表明其在调节膜稳定性和/或翻转中的作用。 α -突触核蛋白的突变与罕见的早发性帕金森氏病家族病例相关,且该蛋白在帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和其它几种神经变性疾病中异常积聚。

[0039] α -突触核蛋白最初在人脑中被鉴定为阿尔茨海默病(AD)斑块的非 β 淀粉样组分(NAC)的前体蛋白;参见例如Ueda等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90(1993),1282-1286。 α -突触核蛋白(也称为AD淀粉样的非A β 组分的前体(NACP))是含有140个氨基酸的蛋白质。 α -突触核蛋白以其天然形式以随机螺旋存在;然而,pH、分子拥挤度、重金属含量和多巴胺水平的变化都会影响蛋白质构象。寡聚、原纤丝、纤丝和聚集体部分的构象变化被认为调节蛋白质毒性。越来越多的证据表明,与非加合蛋白质相比,多巴胺加合的 α -突触核蛋白形成纤丝的时间进程更快。此外,多巴胺在 α -突触核蛋白过表达的背景下是有毒的。

[0040] 在本说明书中,术语“ α -突触核蛋白”用于统称所有类型和形式的 α -突触核蛋白(例如, α -突触核蛋白的天然单体形式、 α -突触核蛋白的其它构象体,例如键结至多巴胺-醌(DAQ)的 α -突触核蛋白,以及 α -突触核蛋白的寡聚体或聚集体)。

[0041] 以下提供人类 α -突触核蛋白的蛋白质序列:

[0042] MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVTVAEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPEA (SEQ

ID N0:12)。参见例如Ueda等人,同上;GenBank swissprot:基因座SYUA_HUMAN,登录号P37840。

[0043] 抗 α -突触核蛋白抗体

[0044] 用于本文所述组合物和方法中的抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段结合 α -突触核蛋白,但不结合 β -突触核蛋白和/或 γ -突触核蛋白。因此,尽管 α -突触核蛋白、 β -突触核蛋白和 γ -突触核蛋白是高度同源的蛋白质,但本文所述的抗 α -突触核蛋白抗体或 α -突触核蛋白结合片段对 α -突触核蛋白具有特异性。这些抗体结合 α -突触核蛋白的N末端区域。具体来说,这些抗体结合SEQ ID N0:12的氨基酸4-15内的表位(即FMKGLSKAKEGV(SEQ ID N0:13)且SEQ ID N0:12的位置10处的赖氨酸在本文公开的抗体对 α -突触核蛋白的特异性优于 β -突触核蛋白和 γ -突触核蛋白中起重要作用。此外,与生理性人类 α -突触核蛋白单体相比,本文公开的抗体优先结合到人类 α -突触核蛋白的病理性聚集体,例如人类 α -突触核蛋白的寡聚体和纤丝。在某些情况下,这些抗体可以高亲和力结合到人类 α -突触核蛋白的A30P、E46K和A53T突变体形式。

[0045] 在一些实施方案中,用于本文所述组合物和方法中的抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含称为BIIB054的抗体的三个重链可变结构域互补决定区(CDR)。

[0046] BIIB054是可用于本文所述组合物和方法的例示性抗 α -突触核蛋白抗体。BIIB054是从B淋巴细胞中鉴定和克隆的全人类IgG1/ λ 单克隆抗体,所述B淋巴细胞是在知情同意下从一组没有与神经或精神病症相关的临床体征和症状的健康老年受试者中获得的。BIIB054以亚纳摩尔亲和力结合到 α -突触核蛋白的N末端(SEQ ID N0:12的氨基酸4-10:FMKGLSK(SEQ ID N0:14))区域。由于多价结合, α -突触核蛋白的寡聚/纤丝物种的表观结合亲和力高于单体物种。重要的是,BIIB054不与突触核蛋白家族的其它高度同源成员结合,例如 β -突触核蛋白,其可以具有神经保护作用。免疫组织化学显示BIIB054在人类帕金森氏病患者与人类 α -突触核蛋白转基因小鼠脑组织中特异性(无离靶)结合到路易体和路易神经突。在过表达 α -突触核蛋白的转基因小鼠中,如通过免疫组织学和生物化学方法所评价,腹膜内施用BIIB054在脑中产生可测量的药物水平,此显示BIIB054穿过血脑屏障。

[0047] 在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含BIIB054的三个轻链可变结构域CDR。在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含BIIB054的三个重链可变结构域CDR。在其它实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含BIIB054的三个重链可变结构域CDR和三个轻链可变结构域CDR。CDR可基于本领域中的任何CDR定义,例如Kabat、Chothia、来自Abysis的Chothia、增强的Chothia/AbM的定义,或基于接触定义。下表1提供BIIB054的CDR序列。

[0048] 表1:BIIB054的CDR序列

结构域	氨基酸序列
[0049]	VH CDR1 KAWMS (SEQ ID NO:1) 或 GDFEKAWS (SEQ ID NO:7)
	VH CDR2 RIKSTADGGTTSYAAPVEG (SEQ ID NO:2)
	VH CDR3 AH (SEQ ID NO:3)
	VL CDR1 SGEALPMQFAH (SEQ ID NO:4)
	VL CDR2 KDSERPS (SEQ ID NO:5)
	VL CDR3 QSPDSTNTYEV (SEQ ID NO:6)

[0050] 在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含VH CDR1,包含SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;VH CDR2,包含SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;和VH CDR3,包含SEQ ID NO:3中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成。在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含VL CDR1,包含SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;VL CDR2,包含SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;和VL CDR3,包含SEQ ID NO:6中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成。

[0051] 在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含VH CDR1,包含SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;VH CDR2,包含SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;和VH CDR3,包含SEQ ID NO:3中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;VL CDR1,包含SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;VL CDR2,包含SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成;和VL CDR3,包含SEQ ID NO:6中列出的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成。

[0052] 在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含BIIB054的可变重链(VH)或由BIIB054的可变重链(VH)组成.BIIB054的VH具有以下氨基酸序列(VH-CDR加下划线) :

[0053] 1 EVQLVESGGG LVEPGGLRL SCAVSGDFE KAWMSWVRQA PGQGLQWVAR
 51 IKSTADGGTT SYAAPVEGRF IISRDDSRNM LYLMQNSLKT EDTAVYYCTS
 101 AHWGQGTTLVT VSS (**SEQ ID NO:8**)

[0054] 在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含BIIB054的可变轻链(VL)或由BIIB054的可变轻链(VL)组成.BIIB054的VL具有以下氨基酸序列(VL-CDR加下划线) :

[0055] 1 SYELTQPPSV SVSPGQTARI TCSGEALPMQ FAHWYQQRPG KAPVIVVYKD
 51 SERPSGVPER FSGSSSGTTA TLTITGVQAE DEADYYCQSP DSTNTYEVFG
 101 GGTKLTVL (**SEQ ID NO:9**)

[0056] 由下文所列的成熟重链(SEQ ID NO:10)和成熟轻链(SEQ ID NO:11)组成的抗体称为如本文所用的“BIIB054”。

[0057] 成熟BIIB054重链(HC) :

[0058] 1 EVQLVESGGG LVEPGGSLRL SCAVS***GFDDE*** KAWMSWVRQA PGQGLQWVAR
 51 IKSTADGGTT SYAAPVEGRF IISRDDSRNM LYLMQNSLKT EDTAVYYCTS
 101 AHWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV
 151 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSLG TQTYICNVNH
 201 KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
 251 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
 301 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
 351 REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
 401 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PG (SEQ ID

NO:10)

[0059] 成熟BIIB054轻链(LC)：

[0060] 1 SYELTQPPSV SVSPGQTARI TCSGEALPMQ FAHWYQQRPG KAPVIVVYKD
 51 SERPSGVPER FSGSSSGTTA TLTITGVQAE DEADYYCQSP DSTNTYEVFG
 101 GGTKLTVLSQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
 151 KADSSPVKAG VETTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
 201 GSTVEKTVAP TECS (SEQ ID NO:11)

[0061] 在上面所列的VH、VL、HC和LC序列中,基于Kabat定义的CDR 1、2和3加下划线。VH和HC中斜体加粗的序列是基于增强的Chothia/AbM定义在CDR1中发现的额外N末端序列。

[0062] 在本文公开的方法和组合物的某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含具有SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列的VH。在本文公开的方法和组合物的某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含具有SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的VL。在本文公开的方法和组合物的某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含具有SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列的VH和具有SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的VL。在本文公开的方法和组合物的某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含具有SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列的重链。在本文公开的方法和组合物的某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含具有SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列的轻链。在本文公开的方法和组合物的其它实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段包含具有SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列的轻链。

[0063] 在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段选择性地结合到 α -突触核蛋白且包含HC,所述HC与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大同一,或至少1至5个氨基酸残基但少于40、30、20、15或10个残基与SEQ ID NO:10有所不同。在一个实施方案中,六个CDR与BIIB054的六个CDR同一且对框架区进行任何取代。

[0064] 在一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段选择性地结合到 α -突触核蛋白且包含LC,所述LC与SEQ ID NO:11的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大同一,或至少1至5个氨基酸残基但少于40、30、20、15或10个残基与SEQ ID NO:11有所不同。在一个实施方案中,六个CDR与BIIB054的六个CDR同一且对框架区进行任何取代。

[0065] 在某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体是IgG抗体。在具体实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体具有选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定

区。在一个实施方案中，抗 α -突触核蛋白抗体为IgG1同种型。在另一实施方案中，抗 α -突触核蛋白抗体为IgG2同种型。在另一实施方案中，抗 α -突触核蛋白抗体为IgG3同种型。在其它实施方案中，抗 α -突触核蛋白抗体具有选自例如人类 κ 或人类 λ 轻链的轻链恒定区。在某一实施方案中，抗 α -突触核蛋白抗体是IgG1/人类 λ 抗体。

[0066] 在一些实施方案中，抗 α -突触核蛋白抗体是全长(完整)抗体或基本上全长的。蛋白质可包括至少一个、且优选两个完整重链和至少一个、且优选两个完整轻链。在一些实施方案中，抗 α -突触核蛋白抗体是 α -突触核蛋白结合片段。在一些情况下， α -突触核蛋白结合片段是Fab、Fab'、F(ab')2、Facb、Fv、单链Fv(scFv)、sc(Fv)2或双特异抗体。

[0067] 本文公开的抗体的重链和轻链还可包括信号序列。信号序列可选自本领域已知的序列，例如MDMRVPAQLLGLLLLWFGSRC (SEQ ID NO:15) 或MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID NO:16)。

[0068] 抗体(例如BIIB054)或其 α -突触核蛋白结合片段可通过例如制备和表达编码所述氨基酸序列的合成基因或通过突变人类种系基因以提供编码所述氨基酸序列的基因来制得。此外，该抗体和其它抗 α -突触核蛋白抗体可例如使用以下一种或多种方法产生。

[0069] 产生抗体的方法

[0070] 抗 α -突触核蛋白抗体或 α -突触核蛋白结合片段可在细菌或真核细胞中产生。一些抗体(例如Fab)，可在细菌细胞(例如大肠杆菌(E.coli)细胞)中产生。抗体也可在真核细胞(例如转化细胞系，例如CHO、293E、COS)中产生。此外，抗体(例如scFv)可在酵母细胞(例如毕赤酵母属(Pichia)(参见例如Powers等人，J Immunol Methods. 251:123-35 (2001))、汉逊酵母属(Hansenula)或酵母菌属(Saccharomyces))中表达。为产生感兴趣的抗体，构建编码抗体的一个或多个多核苷酸，将其引入一个或多个表达载体中，然后在合适的宿主细胞中表达。为提高表达，轻链和重链基因的核苷酸序列可在不改变(或最小限度地改变，例如去除重链或轻链的C末端残基)氨基酸序列的情况下被重新编码。潜在的重新编码区域包括与翻译起始、密码子使用和可能的非预期mRNA剪接相关的区域。普通技术人员可容易地想到编码抗 α -突触核蛋白抗体的多个多核苷酸，所述抗体包含本文所述的 α -突触核蛋白抗体的VH和/或VL、HC和/或LC。

[0071] 下面提供编码BIIB054轻链的例示性DNA序列(小写的核苷酸编码天然轻链信号肽(其可包含在核酸构建体中，也可不包含在核酸构建体中)；成熟N末端从位置67开始的核酸开始)：

1 atg gac atg cgg gtg ccc gcc cag ctg ctg ggc ctg ctg ctg tgg ctc cct ggc gcc aga tgt
 67 AGC TAC GAG CTG ACC CAG CCC CCC AGC GTC AGC GTC AGC CCC GGC CAG ACC GCC AGG ATC ACC TGC
 133 AGC GCC GAG GCC CTG CCC ATG CAG TTC GCC CAC TGG TAC CAA CAG AGG CCA GCC AAG CCC CCA GTG
 199 ATC GTG GTG TAC AAA GAC AGT GAG AGA CCC TCA GGT GTC CCT GAG CGA TTC TCT GGC TCC TCT TCC
 265 GGG ACA ACA GCC ACC TTG ACC ATC ACT GGA GTC CAG GCA GAA GAT GAG CCT GAC TAT TAC TGC CAG
[0072] 331 TCT CCA GAC ACC ACT AAC ACT TAT GAA GTC TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTG AGT CAG
 397 CCC AAG GCT GCC CCC TCC GTC ACT CTG TTC CCT CCC TCC GAG GAA CTT CAA GCC AAC AAG GCC
 463 ACA CTG GTC TGT CTC ATC AGT GAC TTC TAC CCT GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC
 529 AGC CCC GTC AAG GCT GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAA TAC GCT GCC
 595 AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACA CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AGA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACC
 661 CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA TAG (**SEQ ID NO:17**)

[0073] 下面提供编码BIIB054重链的例示性DNA序列(小写的核苷酸编码天然轻链信号肽(其可包含在核酸构建体中,也可不包含在核酸构建体中);成熟N末端从位置67开始的核酸开始):

1 atg gac atg cgg gtg ccc gcc cag ctg ctg ggc ctg ctg ctg tgg ttc ccc ggc tct cgg tgc
 67 GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCC GGG GGA GGT CTG GTC GAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT
 133 GCA GTC TCC GGA TTC GAT TTC GAA AAA GCC TGG ATG AGT TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG CAG GGG
 199 CTG CAG TGG GTT GCC CGG ATC AAG AGC ACA GCT GAT GGT GGG ACA ACA AGC TAC GCC GCC CCC GTG
 265 GAA GCC AGA TTC ATC ATC TCA AGA GAT GAT TCC AGA AAC ATG CTT TAT CTG CAA ATG AAC AGT CTG
[0074] 331 AAA ACT GAA GAC ACA GCC GTC TAT TAT TGT ACA TCA GCC CAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC
 397 GTC TCC TCT GCC TCC ACC AAG GGC CCA TCC GTC TTC CCT CTG GCA CCC TCC TCC AAA AGC ACC TCT
 463 GGG GGC ACA GCC CCC CTG GGC TGC CTG GTC AAG GAC TAC TTC CCC GAA CCT GTG ACC GTC TCC TGG
 529 AAC TCA GGC GCC CTG ACC AGC GGC GTG CAC ACC TTC CCT GCT GTC CTG CAA TCC TCC GGA CTC TAC
 595 TCC CTC TCT TCC GTG GTG ACC GTG CCC TCC AGC ACC TTG GGC ACC CAG ACC TAC ATC TGC AAC GTG
 661 AAT CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG GTG GAC AAG AGA GTT GAG CCC AAA TCT TGT GAC AAA ACT CAC
 727 ACA TGC CCA CCC TGC CCA GCA CCT GAA CTC CTG GGG GGA CCC TCA GTC TTC CTC TCC CCC CCA AAA
 793 CCC AAG GAC ACC CTC ATG ATC TCC CGG ACC CCT GAG GTC ACA TGC GTG GTG GAC GTG AGC CAC
 859 GAA GAC CCT GAG GTC AAG TTC AAC TGG TAT GTT GAC GGC GTG GAG GTC CAT AAT GCC AAG ACA AAG
 925 CCT CGG GAG GAG CAG TAC AAC AGC ACC TAC CGC GTG GTC AGC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAA GAC
 991 TGG CTG AAT GGC AAG GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAA GCC CTC CCA GCC CCC ATC GAG AAA
[0075] 1057 ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAA CCA CAG GTG TAC ACC CTG CCC CCA TCC CGG GAG
 1123 GAG ATG ACC AAG AAC CAA GTC AGC CTG ACC TGC CTG GTC AAA GGC TTC TAT CCC AGC GAC ATC GCC
 1189 GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCT GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACA CCT CCC GTG CTG GAC TCC
 1255 GAC GCC TCC TTC CTC TAT TCC AAA CTC ACC GTG GAC AAG AGC AGG TGG CAG CAG GGG AAC GTC
 1321 TTC TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAG AGC CTC TCC CTG TCC
 1387 CCT GGT TGA (**SEQ ID NO:18**)

[0076] 使用标准分子生物学技术来制备重组表达载体、转染宿主细胞、选择转化体、培养宿主细胞和回收抗体。

[0077] 如果要在细菌细胞(例如大肠杆菌)中表达抗 α -突触核蛋白抗体或 α -突触核蛋白结合片段,那么表达载体应具有允许载体在细菌细胞中扩增的特征。另外,当大肠杆菌(例如JM109、DH5 α 、HB101或XL1-Blue)用作宿主时,载体必须具有启动子,例如能够在大肠杆菌

中有效表达的lacZ启动子(Ward等人,341:544-546(1989)、araB启动子(Better等人,Science,240:1041-1043(1988))或T7启动子。这种载体的实例包括例如M13系列载体、pUC系列载体、pBR322、pBluescript、pCR-Script、pGEX-5X-1(Pharmacia)、“QIAexpress系统”(QIAGEN)、pEGFP和pET(当使用这种表达载体时,宿主优选是表达T7RNA聚合酶的BL21)。表达载体可含有用于抗体分泌的信号序列。为产生到大肠杆菌的周质中,可使用pe1B信号序列(Lei等人,J.Bacteriol.,169:4379(1987))作为抗体分泌的信号序列。对于细菌表达,可使用氯化钙方法或电穿孔方法将表达载体引入细菌细胞中。

[0078] 如果要在动物细胞(例如CHO、COS和NIH3T3细胞)中表达抗体,那么表达载体包括在这些细胞中表达所必需的启动子,例如SV40启动子(Mulligan等人,Nature,277:108(1979))(例如早期猿猴病毒40启动子)、MMLV-LTR启动子、EF1 α 启动子(Mizushima等人,Nucleic Acids Res.,18:5322(1990))或CMV启动子(例如人类巨细胞病毒立即早期启动子)。除了编码免疫球蛋白或其结构域的核酸序列之外,重组表达载体可携带额外序列,例如调节载体在宿主细胞中的复制的序列(例如复制起点)和可选择标记基因。可选择标记基因有助于选择载体已经引入其中的宿主细胞(参见例如美国专利第4,399,216号、第4,634,665号和第5,179,017号)。例如,典型地,可选择标记基因赋予载体已经引入其中的宿主细胞对药物(例如G418、潮霉素或甲氨蝶呤)的抗性。具有可选择标记的载体的实例包括pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV和pOP13。

[0079] 在一个实施方案中,抗体在哺乳动物细胞中产生。用于表达抗体的例示性哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr $^{-}$ CHO细胞,描述于Ur1aub和Chasin(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA77:4216-4220中,与DHFR可选择标记一起使用,例如如Kaufman和Sharp(1982)Mol.Biol.159:601-621中所述)、人类胚肾293细胞(例如293、293E、293T)、COS细胞、NIH3T3细胞、淋巴细胞系(例如NS0骨髓瘤细胞和SP2细胞)以及来自转基因动物(例如转基因哺乳动物)的细胞。例如,细胞是乳腺上皮细胞。在具体实施方案中,哺乳动物细胞是CHO-DG44I细胞。

[0080] 在用于抗体表达的例示性系统中,通过磷酸钙介导的转染将编码抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)的抗体重链与抗体轻链的重组表达载体引入dhfr $^{-}$ CHO细胞中。在重组表达载体内,抗体重链和轻链基因各自可操作地连接到增强子/启动子调节元件(例如,衍生自SV40、CMV、腺病毒等,例如CMV增强子/AdMLP启动子调节元件或SV40增强子/AdMLP启动子调节元件),以驱动基因的高水平转录。重组表达载体还携带DHFR基因,该基因允许使用甲氨蝶呤选择/扩增来选择已经用载体转染的CHO细胞。培养所选择的转化体宿主细胞以允许抗体重链和轻链的表达,并且从培养基中回收抗体。

[0081] 抗体也可由转基因动物产生。例如,美国专利第5,849,992号描述在转基因哺乳动物的乳腺中表达抗体的方法。构建转基因,所述转基因包括奶特异性启动子和编码感兴趣抗体的核酸以及用于分泌的信号序列。这种转基因哺乳动物的雌性产生的奶包括分泌在其中的感兴趣的抗体。抗体可从奶中纯化,或者在某些应用中直接使用。还提供包含一种或多种本文所述核酸的动物。

[0082] 本公开的抗体可从宿主细胞的内部或外部(例如培养基)分离并纯化为基本上纯的同质抗体。通常用于抗体纯化的分离和纯化方法可用于抗体的分离和纯化,且并不限于任何特定方法。抗体可通过适当选择和组合例如以下方法来分离和纯化:柱色谱、过滤、超

滤、盐析、溶剂沉淀、溶剂萃取、蒸馏、免疫沉淀、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电点聚焦、透析和重结晶。色谱包括例如亲和色谱、离子交换色谱、疏水色谱、凝胶过滤、反相色谱和吸附色谱(Strategies for Protein Purification and Characterization:A Laboratory Course Manual.Daniel R.Marshak等人编辑,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1996)。色谱可使用液相色谱(例如HPLC和FPLC)进行。用于亲和色谱的柱包括蛋白质A柱和蛋白质G柱。使用蛋白质A柱的柱的实例包括Hyper D、POROS和Sepharose FF(GE Healthcare Biosciences)。本公开还包括使用这些纯化方法高度纯化的抗体。

[0083] 给药

[0084] 抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)可以不同剂量施用给受试者例如人类受试者。抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)可以固定剂量(即独立于患者的体重)或以mg/kg剂量(即基于受试者体重而变化的剂量)施用。如本文所用的剂量单位形式或“固定剂量”是指适合于待治疗受试者的单一剂量的物理离散单位;每个单位含有经计算以在受试者中达到所需治疗浓度的预定量的抗体。不管剂量的形式(例如每重量或固定的)如何,抗 α -突触核蛋白抗体与所需的药物载剂联合施用,并且任选地与另一种治疗剂联合施用。可给予单剂量或多剂量。治疗可持续数天、数周、数月、一年或甚至几年。该治疗可为组合疗法的一部分,其中抗 α -突触核蛋白抗体与一种或多种其它剂组合给予。

[0085] 在一个实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量为1mg/kg受试者体重。在另一实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量为3mg/kg受试者体重。在另一实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量为5mg/kg受试者体重。在另一实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量为15mg/kg受试者体重。在另一实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量为45mg/kg受试者体重。在另一实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量为90mg/kg受试者体重。在另一实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量为135mg/kg受试者体重。这些剂量可制备成无菌组合物以及药学上可接受的载剂和/或有益赋形剂的形式来施用。

[0086] 在一个实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是210mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是225mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是250mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是350mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是375mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是1050mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是1125mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是1250mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是3150mg的固定剂量。在另一实施方案中,为治疗本文所述的适应症,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是3375mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是3500mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是6300mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是6750mg的固定剂量。在另一实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体的剂量是9450mg的固定剂量。这些固定剂量可与药学上可接受的载剂和/或有益赋形剂一起配制成无菌组合物的形式。

[0087] 如健康护理提供者认为合适的情况下,上文所述的mg/kg剂量或固定剂量可在一

段时间内各自每日、每周、每一周半、每2周、每两周半、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周、每8周、每月、每两周、每周或每日施用给受试者,以涵盖至少2剂、3剂、4剂、5剂、6剂、7剂、8剂、9剂、10剂、12剂、14剂、16剂、18剂、20剂、22剂、24剂或更多剂,使得在受试者中达到和/或维持所需治疗浓度。

[0088] 所述剂量是静脉内施用。

[0089] 下表提供例示性给药方案:

[0090]	途径	剂量
	IV, 每4周(或每月)	3mg/kg
	IV, 每4周(或每月)	15mg/kg
	IV, 每4周(或每月)	45mg/kg

[0091] 药物组合物可包含本文所述的“治疗有效量”的剂,使得使用特定剂量方案施用在脑脊髓液(CSF)或脑间隙液(ISF)中产生治疗有效浓度的抗体。这种有效量可基于是施用剂的作用来确定。剂的治疗有效量也可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及化合物在个体中引发所需响应的能力等因素而变化。治疗有效量也是组合物的任何毒性或有害作用被治疗有益作用所压倒的量。

[0092] 在一个实施方案中,给药静脉内施用的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054),使得在受试者(例如人类受试者)的CSF和/或ISF中达到抗体的所需治疗浓度。在一个实施方案中,抗体达到足以进入脑并产生治疗效果的浓度,例如通过结合到聚集的 α -突触核蛋白并触发小胶质细胞依赖性或非依赖性清除/失活、减少 α -突触核蛋白聚集和/或防止 α -突触核蛋白的朊病毒样细胞内扩散来介导。

[0093] 在另一实施方案中,所需治疗浓度可等于抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)的浓度,该浓度能够提供并维持(在1剂或多剂后)受试者的ISF和/或CSF中聚集的 α -突触核蛋白减少至少30-50%。

[0094] 在一个实施方案中,所需治疗浓度达到在受试者的ISF中处于EC₅₀的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)的浓度。

[0095] 在另一实施方案中,所需治疗浓度可等于抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)浓度,该浓度能够提供并维持(在1剂或多剂后)受试者的ISF和/或CSF中聚集的 α -突触核蛋白减少50-90%。

[0096] 在一个实施方案中,所需治疗浓度达到在受试者的ISF中高于EC₅₀且低于EC₉₀的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)浓度。

[0097] 在另一实施方案中,所需治疗浓度可等于抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)浓度,该浓度能够提供并维持(在1剂或多剂后)受试者的ISF和/或CSF中聚集的 α -突触核蛋白减少90%以上。

[0098] 在一个实施方案中,所需治疗浓度达到在受试者ISF中高于EC₉₀的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)浓度。

[0099] 在一个实施方案中,治疗有效剂量是抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)的可达到并维持所需治疗浓度(在1剂或多剂后)的剂量。

[0100] 治疗方法

[0101] 本文所述的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIIB054)可用于预防性或治疗性治疗有需

要的受试者(例如人类受试者)的突触核蛋白病。

[0102] 突触核蛋白病包括与 α -突触核蛋白的聚集体相关的病症,例如帕金森氏病(PD)、帕金森氏病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病路易体变异型(AD)、单纯性自主神经衰竭(PAF)、多系统萎缩(MSA)和神经变性伴脑铁积聚1型(NBIA-I))。

[0103] 本公开还涉及治疗神经病症的方法,所述神经病症的特征在于 α -突触核蛋白分别在脑和中枢神经系统中的异常积聚和/或沉积,所述方法包括向有需要的受试者(例如人类受试者)施用治疗有效量的任一种上述 α -突触核蛋白抗体。在某些实施方案中,神经病症是帕金森氏病(PD)、路易体痴呆(DLB)或多系统萎缩(MSA)。

[0104] 帕金森氏病是一种临床综合征,其特征在于运动障碍和一系列非运动特征,例如认知损害。在病理上,蓝斑、迷走神经背运动核、中缝核、黑质致密部、Meynert基底核和脚桥脑核有明显的细胞损失,导致相应神经递质减少。细胞损失之前形成胞质内路易体(LB)和增厚的神经突起,称为路易神经突(LN)。LN可在没有经典LB的区域中发现,包括杏仁核、海马和新皮质。帕金森氏病没有单一的病因。相反,有多种遗传和环境病因。这些病因共同构成了大部分风险,并指出了常见的重叠的神经变性路径。 α -突触核蛋白是由SNCA基因在人类中编码的14kDa蛋白质。几条证据表明 α -突触核蛋白在帕金森氏病的发病机制中起着关键作用。首先,神经病理学研究显示聚集的 α -突触核蛋白是LB和LN的核心成分。遗传研究已鉴定出三个与常染色体显性帕金森氏病相关的点突变(A53T、A30P和E64K)。最近,在侵袭性早发型帕金森氏病患者中发现了SNCA的三倍体和重复。在表面上偶发性帕金森氏病与SNCA基因表达之间存在联系,这是因为启动子区的多态性和表观遗传学沉默减少与帕金森氏病风险增加相关。综上所述,这些遗传学研究表明剂量-响应关系,并证明了帕金森氏病患者的 α -突触核蛋白功能的增加。 α -突触核蛋白的毒性似乎与其聚集倾向有关。 α -突触核蛋白在体外具有很高的聚集倾向。常染色体显性帕金森氏病相关的点突变和倍增增加了 α -突触核蛋白聚合并形成寡聚体和更高阶纤维结构的倾向。由于 α -突触核蛋白在帕金森氏病的发病机制中的核心作用,修饰 α -突触核蛋白的方法是帕金森氏病和其它突触核蛋白病的重要潜在靶点。抗体介导的 α -突触核蛋白的去除和失活可减少病状的聚集和扩散,从而减缓帕金森氏病的临床体征和症状的衰退。 α -突触核蛋白水平的适度降低足以减缓帕金森氏病的进展。事实上, α -突触核蛋白基因重复导致早发型家族性帕金森氏病,但仅导致 α -突触核蛋白水平增加1.5倍。

[0105] 在一个实施方案中,提供治疗有需要的人类受试者的突触核蛋白病(例如帕金森氏病)的方法。在某些实施方案中,帕金森氏病是轻度帕金森氏病。在其它实施方案中,帕金森氏病是中度帕金森氏病。所述方法包括向人类受试者施用治疗有效量的本文所述的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)。在某些情况下,以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg、90mg/kg或135mg/kg受试者体重的剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在其它情况下,以210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg的固定剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在一些情况下,向受试者施用至少2剂、至少3剂、至少4剂、至少5剂、至少6剂、至少7剂、至少8剂、至少9剂、至少10剂、至少11剂、或至少12剂、或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12剂。静脉内施用的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)可进入脑,结合到 α -突触核蛋白,并触发小胶质细胞依赖性或非依赖性清除/失活,减少 α -突触核蛋白聚集,和/或防止 α -突触核蛋白的朊病毒样细胞内扩

散。外周抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)也可用作CNS α -突触核蛋白的外周池。

[0106] 在另一实施方案中,本公开的特征在于治疗以 α -突触核蛋白的聚集和/或细胞内扩散为特征的疾病的方法。在某些实施方案中,病症是多系统萎缩(MSA)。在其它实施方案中,病症是路易体痴呆(DLB)。所述方法包括向人类受试者施用治疗有效量的本文所述的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)。在某些情况下,以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg、90mg/kg或135mg/kg受试者体重的剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在其它情况下,以210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg的固定剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在一些情况下,向受试者施用至少2剂、至少3剂、至少4剂、至少5剂、至少6剂、至少7剂、至少8剂、至少9剂、至少10剂、至少11剂、或至少12剂、或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12剂。

[0107] 在另一实施方案中,本公开涉及治疗以有需要的人类受试者的中枢神经系统(例如脑)中的 α -突触核蛋白的异常积聚和/或沉积为特征的病况的方法。所述方法包括向人类受试者施用治疗有效量的本文所述的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)。在某些情况下,以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg、90mg/kg或135mg/kg受试者体重的剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在其它情况下,以210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg的固定剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在一些情况下,向受试者施用至少2剂、至少3剂、至少4剂、至少5剂、至少6剂、至少7剂、至少8剂、至少9剂、至少10剂、至少11剂、或至少12剂、或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12剂。

[0108] 在另一实施方案中,本公开的特征在于治疗需要治疗的症状前人类受试者以减少或防止中枢神经系统(例如脑)中 α -突触核蛋白的异常积聚和/或沉积的方法。所述方法包括向人类受试者施用治疗有效量的本文所述的抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)。在某些情况下,以3mg/kg、5mg/kg、15mg/kg、45mg/kg、90mg/kg或135mg/kg受试者体重的剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在其它情况下,以210mg、225mg、250mg、350mg、375mg、1050mg、1125mg、1250mg、3150mg、3375mg、3500mg、6300mg、6750mg或9450mg的固定剂量向受试者施用抗 α -突触核蛋白抗体。在一些情况下,向受试者施用至少2剂、至少3剂、至少4剂、至少5剂、至少6剂、至少7剂、至少8剂、至少9剂、至少10剂、至少11剂、或至少12剂、或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12剂。

[0109] 人类受试者可通过本领域已知的任一方法被鉴定为在中枢神经系统中(例如,在脑中)具有 α -突触核蛋白的异常积聚或沉积。在某些实施方案中, α -突触核蛋白的水平是通过 α -突触核蛋白的体内成像(例如,在脑中)来评价且包括正电子发射断层摄影术(PET)、单光子发射断层摄影术(SPECT)、近红外(NIR)光学成像、磁共振成像(MRI)、多巴胺转运蛋白成像或黑质超声波检查。在这些实施方案中的一些中,将标记的抗 α -突触核蛋白抗体(例如,标记的BIIB054)或其 α -突触核蛋白结合片段施用人类受试者,并评价抗体与 α -突触核蛋白的结合。 α -突触核蛋白的水平也可通过本领域已知的其它方法来评价,包括例如通过一种或多种选自蛋白质印迹、免疫沉淀、酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、荧光激活细胞分选(FACS)、二维凝胶电泳、质谱(MS)、基质辅助激光解吸/电离飞行时间-MS(MALDI-TOF)、表面增强激光解吸电离飞行时间(SELDI-TOF)、高效液相色谱(HPLC)、快速蛋白液相色谱(FPLC)、多维液相色谱(LC)接着是串联质谱(MS/MS)以及激光光密度法的技术。

来分析 α -突触核蛋白。在某些情况下,受试者脑中 α -突触核蛋白的水平可通过测定在向受试者外周施用抗 α -突触核蛋白抗体(例如BIIB054)或其 α -突触核蛋白结合片段后从受试者获得的血液或血浆样品中 α -突触核蛋白的水平并比较受试者中测定的 α -突触核蛋白水平与参考标准来评价,其中血液或血浆样品中 α -突触核蛋白的水平与参考标准之间的差异或相似性与受试者脑中 α -突触核蛋白的水平相关联。

[0110] 在所有上述治疗方法的一些实施方案中,人类受试者具有罹患帕金森氏病的风险(例如,归因于受试者具有遗传风险因子,例如SNCA、LRRK2、Parkin、PINK1、DJ1、ATP13A2、PLA2G6、FBXO7、UCHL1、GIGYF2、HTRA2或EIF4G1基因的突变)或人类受试者患有前驱性帕金森氏病(例如,受试者具有与帕金森氏病的未来发展相关的症状或症状群,例如嗅觉减退、REM行为障碍、脂溢性皮炎和/或某些自主神经症状,包括但不限于直立性低血压、阳痿和/或排尿控制病症)。

[0111] 在所有上述治疗方法的一些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其抗原结合片段选择性地结合到 α -突触核蛋白且包含(i) VH结构域,所述VH结构域与BIIB054的VH结构域的氨基酸序列(SEQ ID N0:8)至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大同一,和/或(ii) VL结构域,所述VL结构域与BIIB054的VL结构域的氨基酸序列(SEQ ID N0:9)至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大同一;或至少1至5个氨基酸残基但少于40、30、20、15或10个残基与SEQ ID N0:8和/或SEQ ID N0:9有所不同。在某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其抗原结合片段具有六个与BIIB054的六个CDR同一的CDR且对框架区进行任何取代。在某些情况下,这些抗 α -突触核蛋白抗体或 α -突触核蛋白结合片段(i)结合 α -突触核蛋白,但不显著结合 β -突触核蛋白或 γ -突触核蛋白;和/或(ii)选择性地结合到SEQ ID N0:12的氨基酸4-15内的表位。在某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其抗原结合片段包含由SEQ ID N0:8中列出的氨基酸序列组成的VH结构域和由SEQ ID N0:9中列出的氨基酸序列组成的VL结构域。

[0112] 在所有上述治疗方法的某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体或其 α -突触核蛋白结合片段选择性地结合到人类 α -突触核蛋白且包含(i)重链,所述重链与SEQ ID N0:10的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大同一,和/或(ii)轻链,所述轻链与SEQ ID N0:11的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大同一,或至少1至5个氨基酸残基但少于40、30、20、15或10个残基与SEQ ID N0:10和/或SEQ ID N0:11有所不同。在某些实施方案中,抗 α -突触核蛋白抗体包含由SEQ ID N0:10中列出的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID N0:11中列出的氨基酸序列组成的轻链。

[0113] 以下实施例不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0114] 实施例

[0115] 实施例1:BIIB054的给药方案的原理

[0116] 给药方案是基于安全性、耐受性、血清和脑脊髓液(CSF)中的药代动力学(PK)数据、BIIB054对聚集的 α -突触核蛋白的亲和力以及多个剂量后的模拟BIIB054CSF浓度来选择。

[0117] 健康受试者中的BIIB054的单次静脉内(IV)剂量(高达90mg/kg且包括90mg/kg)展

示可接受的耐受性。在受试者中测量BIIB054的血清分布。图1显示单独受试者中的血清浓度(ng/ml)的图。在指定时间计算每个剂量水平下患者的平均血清分布且绘示于图2中。

[0118] 发现如通过AUC和Cmax测量的PK参数在1mg/kg至135mg/kg的剂量范围内以剂量依赖性方式变化。AUC的剂量依赖性显示于图3中且Cmax的剂量依赖性显示于图4中。

[0119] 根据基于单次IV剂量数据开发的群体PK模型模拟多个剂量后的BIIB054CSF浓度。

[0120] BIIB054对聚集的 α -突触核蛋白的EC₅₀和EC₉₀值来源于抗体对聚集的 α -突触核蛋白的体外结合常数。使用这些值,绘制间隙液(ISF)中的BIIB054浓度对 α -突触核蛋白靶结合百分比的剂量响应范围且显示于图5中。

[0121] 以每4周IV输注递送的3、15和45mg/kg的BIIB054剂量由使用单次递增剂量(SAD)数据的以下模型支持。图6显示3、15和45mg/kg剂量的CSF浓度对比时间。基于以下建模:

[0122] (i) 选择每4周一次的3mg/kg IV输注,以维持大多数受试者的CSF和脑间隙液(ISF)中BIIB054的浓度等于或高于EC₅₀。

[0123] (ii) 选择每4周一次的15mg/kg IV输注以维持CSF和ISF靶等于或高于EC₉₀,并在剂量之间提供足够的间隔以阐明暴露-响应关系。

[0124] (iii) 选择每4周一次的45mg/kg IV输注,以维持所有受试者的CSF和ISF靶高于EC₉₀。

[0125] 实施例2:2期的剂量选择

[0126] 在此2期研究中,患者将每4周一次接受研究治疗(250、1250或3500mg)的静脉内(IV)输注,总共13剂。BIIB054的剂量水平是基于BIIB054在健康志愿者中的安全性、耐受性和药代动力学(PK)、非临床毒理学数据、BIIB054对体外聚集的 α -突触核蛋白的亲和力以及稳态下的模拟BIIB054CSF浓度-时间分布来选择。

[0127] 体外研究确立BIIB054结合到可溶性和聚集形式的 α -突触核蛋白,对聚集体具有更高的表观结合亲和力。BIIB054对聚集的 α -突触核蛋白的半最大有效浓度(EC₅₀)估计为约0.25nM,EC₉₀为约2.1nM(分别为0.0375 μ g/ml和0.315 μ g/ml)。

[0128] 正在进行1期人类第一次研究以评估40至65岁健康志愿者(HV)和PD受试者的单次递增剂量。HV接受1mg/kg至135mg/kg的IV剂量或安慰剂。使用群体PK模型描述HV中的血清和CSF浓度。随后,使用估计的PK参数以及受试者变异性来自HV的残余变异性估计值来模拟1000份血清和CSF稳态分布。为解释HV和目标2期群体之间的体重差异,使用PPMI数据库作为PD患者体重分布的来源。

[0129] 对1mg/kg与45mg/kg之间的几个剂量水平进行了CSF分布模拟,以便进行剂量选择。假设BIIB054的CSF和脑间隙液(ISF)浓度相等。鉴于BIIB054的有利安全性,本研究将采用固定剂量方法。

[0130] 基于人类首次研究的初步血清和CSF数据的模拟表明,对于250mg剂量,大多数受试者的稳态CSF和ISF中的BIIB054浓度预期高于EC₅₀。选择最高剂量(3500mg)来维持95%受试者的这些水平在EC₉₀以上,以增加证明BIIB054疗效的可能性。预计1250mg的中间剂量可将CSF和ISF水平维持在等于或高于EC₉₀,并在剂量之间提供足够的间隔以阐明暴露-响应关系。参见图7。表2显示建议的2期剂量的模拟稳态谷值CSF浓度的汇总统计数据。

[0131] 表2:建议的2期剂量的模拟稳态谷值CSF浓度(μ g/ml)的汇总统计数据。

剂量, mg	模拟稳态谷值 CSF 浓度(μg/ml)		
	中值, q50	q5	q95
250	0.076	0.029	0.191
1250	0.369	0.128	0.936
3500	1.07	0.403	2.79

[0133] 非临床疗效数据还表明,基于对D系突触核蛋白转基因小鼠的研究,预计250mg的剂量将提供最低限度的疗效。小鼠中估计的有效暴露为约1317天*μg/mL。BIIB054在HV中的清除率平均为0.0052L/h或0.1248L/天。因此,使用剂量=Cl×AUC,预期的平均最小药理有效剂量为约164mg。

[0134] 总的来说,预计所有三种剂量都是安全的并且在人类具有良好的耐受性。预计最高计划剂量(3500mg)将产生从时间零到下一次给药时间的浓度-时间曲线下的平均稳态面积(AUC_{tau}),并且最大观察浓度(C_{max})值为在大鼠26周毒理学研究中未观察到副作用水平时观察到的值的约1/11至1/2.3(表3)。

[0135] 表3:建议的2期剂量的预期的稳态血清AUC_{tau}、稳态C_{max}和安全系数。

剂量, mg	预期参数		安全系数*	
	AUC _{tau} , h*μg/ml 中值 (q5-q95)	C _{max} , μg/ml 中值 (q5-q95)	AUC _{tau} 中值 (q5-q95)	C _{max} 中值 (q5-q95)
250	44400 (28000 - 68300)	134.4 (91.5 - 199.3)	31 (20-50)	149 (100-219)
1250	220000 (134000 - 334000)	668 (448 - 1020)	6.3 (4.2-10)	59 (20-45)
3500	610000 (383000 - 937000)	1860 (1230 - 2770)	2.3 (1.5-3.6)	11 (7-16)

[0138] *基于26周大鼠毒理学研究中最后一剂BIIB054后的平均AUC_{0-168h}和C_{max}计算。
NOAEL下的AUC_{tau}=AUC_{0-168h}*4=1,395,000h*μg/ml

[0139] 其它实施方案

[0140] 虽然已经结合本发明的详细描述描述了本发明,但前述描述旨在说明而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求书的范围限定。其它方面、优点和修改都在所附权利要求书的范围内。

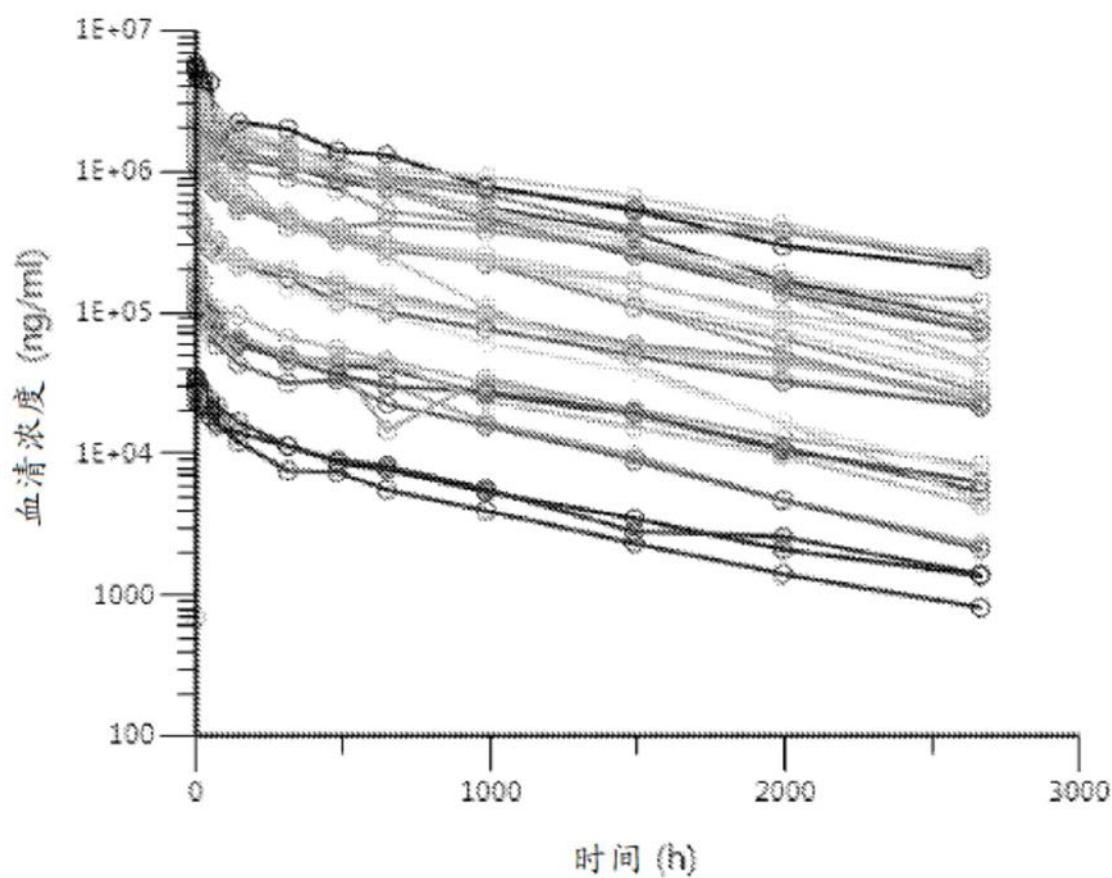


图1

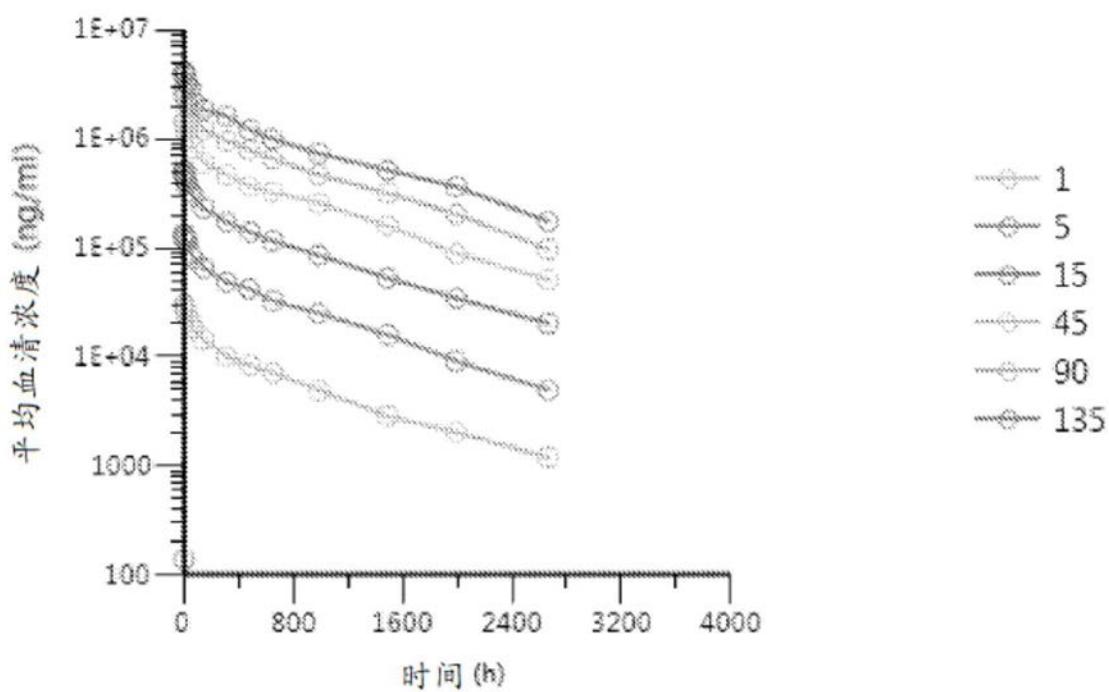


图2

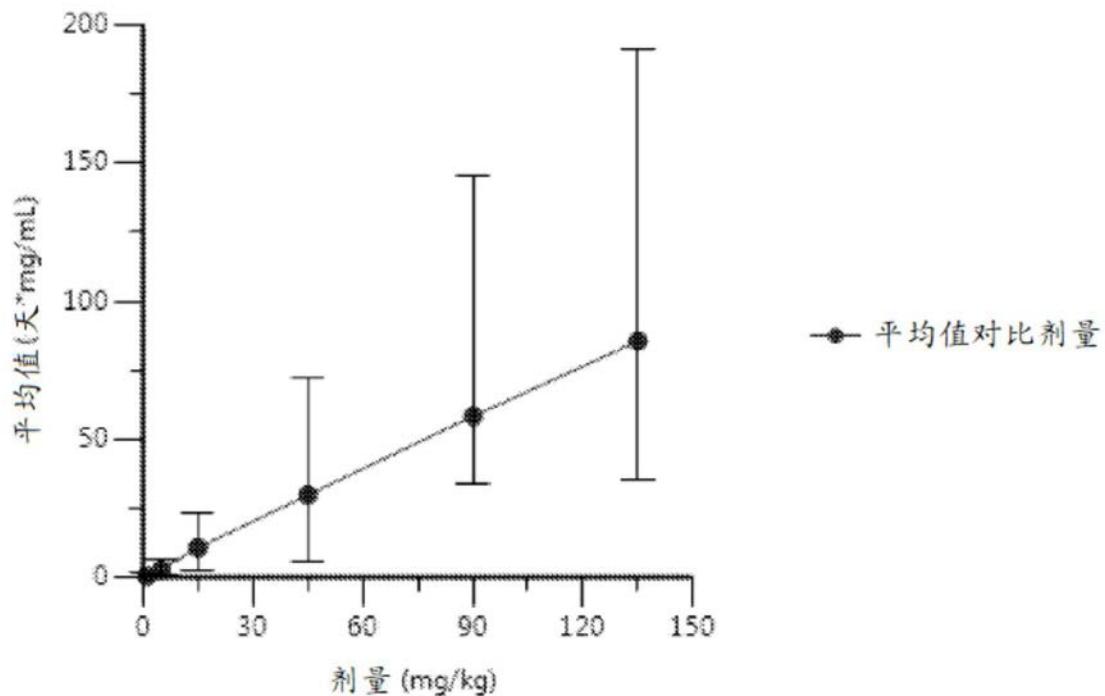


图3

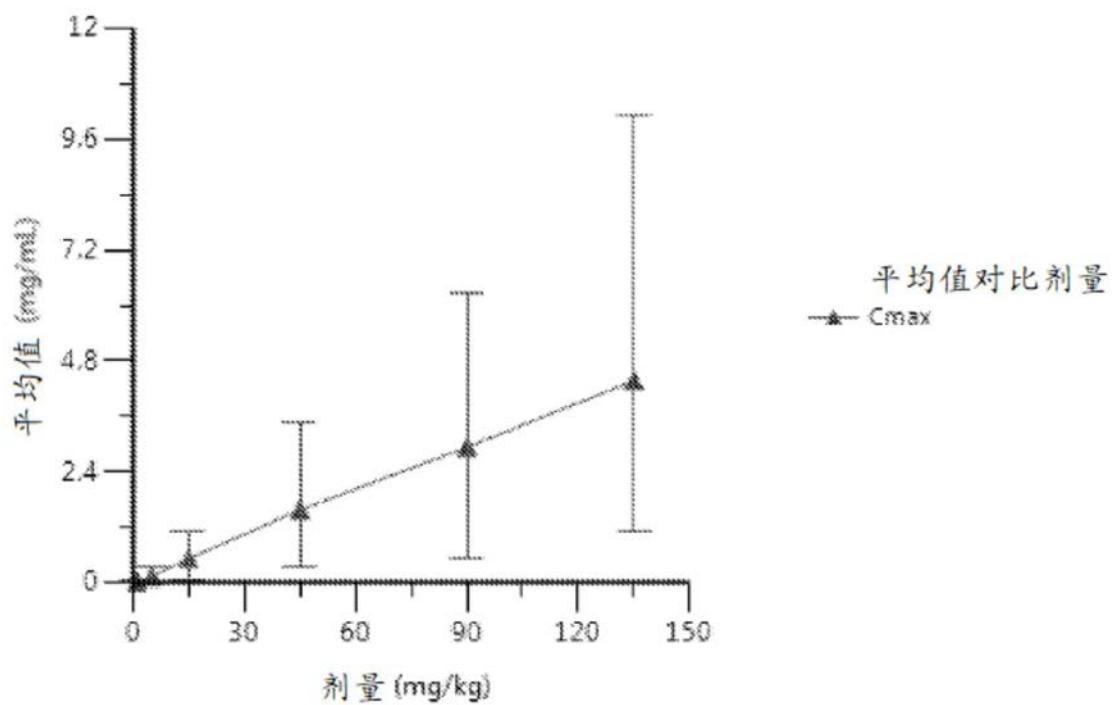


图4

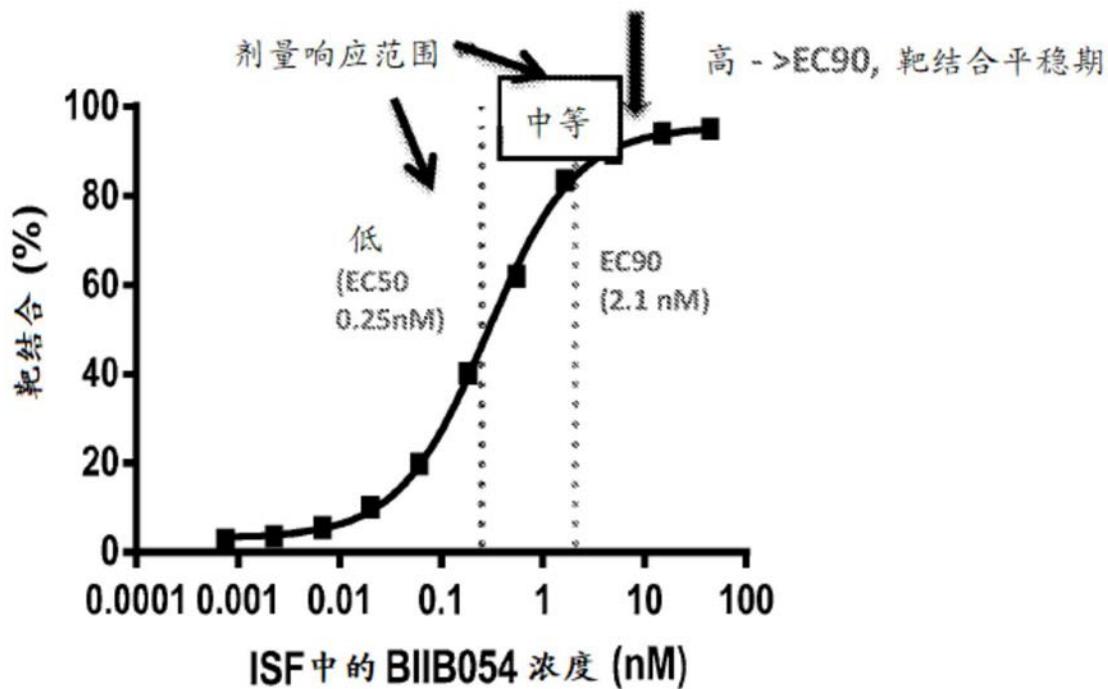


图5

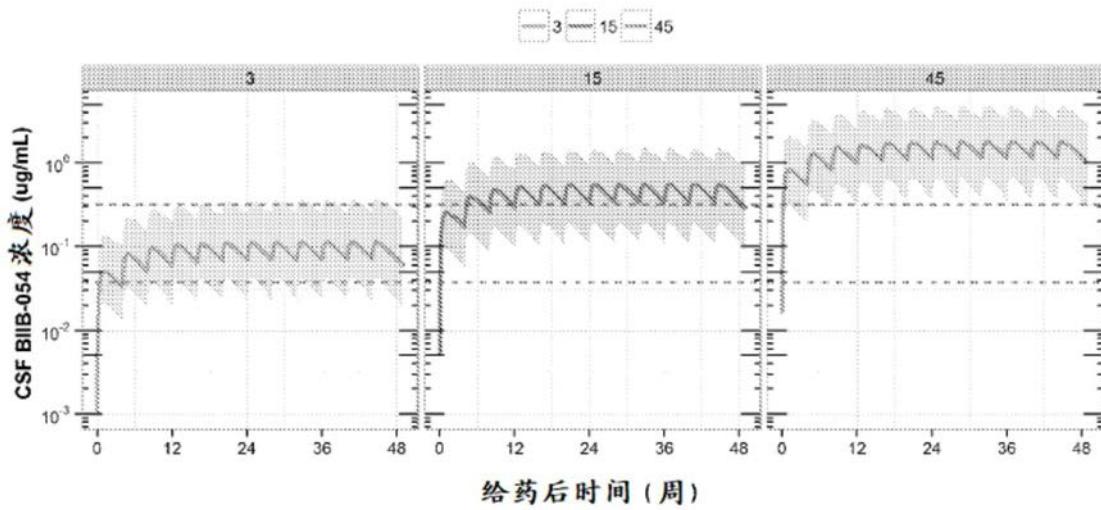


图6

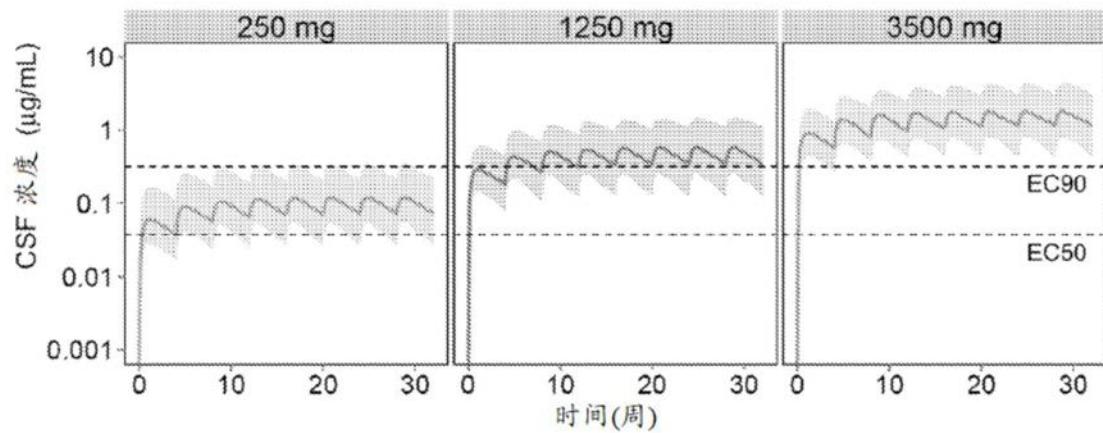


图7