



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020135052, 27.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

25.07.2018 US 62/703,299;

28.03.2018 US 62/649,208;

30.04.2018 US 62/664,662

(43) Дата публикации заявки: 29.04.2022 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 28.10.2020

(86) Заявка РСТ:

IB 2019/000358 (27.03.2019)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2019/186276 (03.10.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО

"Юридическая фирма Городиский и

Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АКСОН НЬЮРОСАЙЕНС СЕ (СУ)

(72) Автор(ы):

ХАНЕС, Йозеф (СК),

КОНТСЕКОВА, Ева (СК),

КОВА, Андрей (СК),

ЖИЛКА, Норберт (СК)

(54) СПОСОБЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ

## (57) Формула изобретения

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связывать тау, содержащие переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и переменная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где

HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 1 с заменой в одном или более из положений 5 и 6,

HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 2 с заменой в одном или более из положений 1, 4, 5, 6 и 8,

HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 4 с заменой в положении 2,

LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 5 с заменой в положении 3, и

LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 6 с заменой в одном или более из положений 4 и 6.

2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где замена в положении 5 HCDR1 представляет собой глицин, замена в положении 6 HCDR1 представляет собой глицин, замена в положении 1 HCDR2 представляет собой валин, замена в положении 4 HCDR2 представляет собой аланин, замена в положении 5 HCDR2 представляет собой глицин, замена в положении 6 HCDR2 представляет собой серин, замена в положении 8 HCDR2 представляет собой валин, замена в положении 2 LCDR1 представляет собой аспарагин, замена в положении 3 LCDR2 представляет собой глицин, и/или замена в положении 4 LCDR3 представляет собой аргинин, и/или замена в положении 6 LCDR3 представляет собой треонин.

3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 с заменой в положении 5,

HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 с заменой в положении 8,

HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 с заменой в положении 2,

LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или

LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.3, где

замена в положении 5 HCDR1 представляет собой глицин,

замена в положении 8 HCDR2 представляет собой валин, и/или

замена в положении 2 LCDR1 представляет собой аспарагин.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где

HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где

HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; или

HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO 34, и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO 6; или

HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и LCDR3 содержит аминокислотную

А  
2  
0  
2  
0  
1  
3  
5  
0  
5  
2  
А  
R  
U

RU  
2  
0  
2  
0  
1  
3  
5  
0  
5  
2  
А







SEQ ID NO: 79, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; или

переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84; или

переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; или

переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; или

переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связывать тау, содержащие переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарности области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и переменная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарности области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; и где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.

12. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.11, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связывать тау, содержащие переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарности области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и переменная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарности области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

14. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.11, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут конкурировать за связывание с белком тау 2N4R (SEQ ID NO: 9) с антителом по любому из пп.1-14.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут связываться с тем же эпитопом на белке тау 2N4R (SEQ ID NO: 9), с которым связывается антитело по любому из пп.1-15.

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут связываться с

RU 2020135052 A

RU 2020135052 A

эпитопом на белке тау 2N4R (SEQ ID NO: 9), где эпитоп является фосфорилированным.

18. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.17, где эпитоп на тау содержит один или несколько из остатков 188-227 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 10).

19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.17 или 18, где эпитоп на тау содержит один или несколько из остатков 210-221 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 11).

20. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.17-19, где один или несколько из фосфорилированных остатков включают фосфо-треонин в положении 217 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 9).

21. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.20, где эпитоп также включает фосфорилированный серин в положении 210, треонин в положении 212, серин в положении 214, или треонин в положении 220 белка тау 2N4R, или любую и комбинацию.

22. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.17-20, где эпитоп содержит или состоит из SRTPSLPpTPPTR (последовательность SEQ ID NO: 12).

23. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.17-20, где эпитоп содержит или состоит из SRpTPSLPpTPPTR (последовательность SEQ ID NO: 31).

24. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.17-23, где антитело представляет собой антитело по любому из пп.1-12 или конкурирует за связывание с антителом по любому из пп.1-12.

25. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут связываться с эпитопом на тау, содержащим один или несколько из остатков 151-188 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 13).

26. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.25, где эпитоп на тау содержит один или несколько из остатков 163-172 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 14).

27. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.25 или 26, где эпитоп на тау содержит KGQANATRIP (последовательность SEQ ID NO. 14), и необязательно где один или несколько из остатков на эпитопе являются фосфорилированными, и необязательно где фосфорилирование включает фосфорилированный треонин в положении 169 белка тау 2N4R.

28. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.25-27, где эпитоп на тау состоит из KGQANATRIP (последовательность SEQ ID NO. 14).

29. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.25-28, где антитело представляет собой антитело по любому из пп.13, 14 или конкурирует за связывание с антителом по любому из пп.13, 14.

30. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-29, дополнительно содержащее константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи.

31. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.30, содержащие константную область тяжелой цепи изотипа IgG человека.

32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.31, где изотип IgG человека представляет собой изотип IgG1 человека или изотип IgG4 человека.

33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-32, дополнительно содержащие константную область легкой цепи каппа человека.

34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-30, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент выбраны из антитела грызуна или его антигенсвязывающего фрагмента, химерного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела с трансплантированными CDR или его антигенсвязывающего фрагмента и гуманизированного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-29, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fd, scFv, (scFv)<sub>2</sub>, scFv-Fc или Fv-фрагмент.

36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-35, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы со вторым средством.

37. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.36, где второе средство представляет собой по меньшей мере одну детектируемую метку.

38. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.37, где по меньшей мере одна детектируемая метка включает фермент, радиоактивный изотоп, флуорофор, биотин, маркер ядерного магнитного резонанса или тяжелый металл.

39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.38, где по меньшей мере одна детектируемая метка включает радиоактивный изотоп или биотин.

40. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.36, где второе средство включает по меньшей мере одно терапевтическое средство от болезни Альцгеймера или другой таупатии.

41. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая по меньшей мере одну переменную область цепи иммуноглобулина антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-35.

42. Выделенный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.41.

43. Выделенная клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п.41 и/или вектор по п.42.

44. Способ получения антитела или его фрагмента, способных связывать тау, включающий культивирование клетки-хозяина по п.43 в условиях, достаточных для продуцирования антитела или его фрагмента.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более антител или антигенсвязывающих фрагментов по любому из пп.1-40 и фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

46. Фармацевтическая композиция по п.45, содержащая два или более антител или антигенсвязывающих фрагментов по любому из пп.1-40.

47. Фармацевтическая композиция по п.45 или 46, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство для лечения болезни Альцгеймера или другой таупатии.

48. Способ лечения, замедления прогрессирования или предупреждения прогрессирования болезни Альцгеймера или другой таупатии у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества по меньшей мере одного антитела по любому из пп.1-40 или фармацевтической композиции по любому из пп.45-47.

49. Применение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40 или фармацевтической композиции по любому из пп.45-47 для изготовления лекарственного средства для лечения, замедления прогрессирования или предупреждения болезни Альцгеймера путем введения антитела или антигенсвязывающего фрагмента индивидууму, нуждающемуся в этом.

50. Способ выявления таупатии у индивидуума, включающий:  
получение биологического образца от индивидуума;  
приведение образца в контакт с эффективным количеством антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40, и  
детекцию связывания антитела или антигенсвязывающего фрагмента с тау в образце, тем самым выявляя таупатию у индивидуума.

51. Способ по п.50, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-40 дополнительно содержит детектируемую метку.

52. Способ по п.50 или 51, где присутствие и/или увеличенное количество тау в комплексе с антителом или антигенсвязывающим фрагментом относительно контрольного образца или порогового значения указывает на таупатию у индивидуума,

необязательно, где таупатия представляет собой болезнь Альцгеймера.

53. Способ выявления таупатии у индивидуума, включающий:  
получение биологического образца от индивидуума;  
приведение образца в контакт с эффективным количеством антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40 ("первое антитело"), и  
приведение биологического образца в контакт с молекулой, способной образовывать комплекс с тау, необязательно, где молекула представляет собой второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, способные связывать тау ("второе антитело"),  
детекцию связывания первого и/или второго антитела с тау в образце,  
тем самым выявляя таупатию у индивидуума.

54. Способ по п.53, где первое и/или второе антитело дополнительно содержит детектируемую метку.

55. Способ по п.53 или 54, где первое антитело связывается с тау с образованием комплекса тау-антитело, и второе антитело связывается с комплексом тау-антитело, или где второе антитело связывается с тау с образованием комплекса тау-антитело, и первое антитело связывается с комплексом тау-антитело,  
и где присутствие и/или увеличенное количество комплекса тау-антитело относительно контрольного образца или порогового значения указывает на таупатию у индивидуума.

56. Способ по любому из пп.53-55, где первое антитело связывает эпитоп на тау, отличный от эпитопа второго антитела.

57. Способ по п.56, где первое антитело связывает эпитоп на тау, содержащий один или несколько из остатков 188-227 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 10).

58. Способ по п.57, где первое антитело связывает эпитоп на тау, содержащий один или несколько из остатков 210-221 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 11).

59. Способ по п.57 или 58, где эпитоп на тау содержит по меньшей мере один фосфорилированный остаток в положении 217 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 9) и необязательно также содержит фосфорилированный серин в положении 210, треонин в положении 212, серин в положении 214, или треонин в положении 220 белка тау 2N4R, или любую их комбинацию.

60. Способ по п.59, где эпитоп на тау содержит SRTPSLPpTPPTR (SEQ ID NO: 12).

61. Способ по п.59, где эпитоп на тау содержит SRpTPSLPpTPPTR (SEQ ID NO: 31).

62. Способ по любому из пп.53-61, где первое антитело включает антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-10 или 13, 14.

63. Способ по любому из пп.53-62, где первое антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

64. Способ по любому из пп.53-62, где первое антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; или

где первое антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую аминокислотную



71. Способ по любому из пп.53-70, где второе антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарности области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и переменная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарности области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; и где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.

72. Способ по п.71, где второе антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22.

73. Способ по любому из пп.53-72, где первое и/или второе антитело связано с твердой поверхностью или частицей.

74. Способ по п.73, где частица представляет собой гранулу.

75. Способ по п.74, где гранула представляет собой магнитную гранулу.

76. Способ по п.74, где гранула представляет собой пластмассовую гранулу или гранулу из синтетического полимера.

77. Способ по п.74, где гранула содержит полиэтилен, полипропилен, полистирол, полиамид, полиуретан, фенольный полимер, нитроцеллюлозу, полимер природного происхождения, латексный каучук, полисахарид, полипептид, композитный материал, керамику, диоксид кремния или материал на основе диоксида кремния, углерод, металл или соединение металла, золото, серебро, сталь, алюминий, медь, неорганическое стекло или материал на основе диоксида кремния, или их комбинацию.

78. Способ по любому из пп.74-77, где гранула имеет сферическую, дискообразную, кольцеобразную или кубическую форму.

79. Способ по п.54, где детектируемая метка включает фермент, радиоактивный изотоп, биотин, маркер ядерного магнитного резонанса, тяжелый металл или их комбинацию.

80. Способ по п.79, дополнительно включающий детекцию сигнала от детектируемой метки.

81. Способ по п.80, где детектируемая метка представляет собой биотин, и ее детекцию проводят путем приведения образца в контакт со стрептавидином, конъюгированным с ферментом, предпочтительно с пероксидазой хрена, щелочной фосфатазой или  $\beta$ -галактозидазой.

82. Способ по любому из пп.50-81, где способ включает классический ELISA.

83. Способ по любому из пп.50-81, где способ включает цифровой ELISA или одномолекулярную матрицу.

84. Способ по любому из пп.50-83, где образец разбавляют перед приведением в контакт с антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

85. Способ по любому из пп.50-84, где образец подвергают диссоциации иммунных комплексов перед приведением в контакт с антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

86. Способ по п.85, где диссоциация иммунных комплексов включает воздействие на образец нагревания и/или кислоты.

87. Способ по любому из пп.50-86, где биологический образец включает цереброспинальную жидкость (CSF) или кровь.

88. Способ по п.87, где образец включает фракции плазмы и/или сыворотки крови.
89. Способ по любому из пп.50-88, где способ выявляет количество фосфорилированного тау в образце и необязательно фосфорилированный тау, выявляемый в образце, присутствует в количестве, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или более раз превышающем количество в контрольном образце, и/или необязательно где фосфорилированный тау, выявляемый в образце, присутствует в количестве, превышающем пороговое значение, составляющее 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пг/мл.
90. Способ по п.89, где количество фосфорилированного тау, выявляемое в образце, превышает пороговое значение приблизительно 100-600 пг/мл.
91. Способ по п.90, где пороговое значение составляет приблизительно 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580 или 590 пг/мл.
92. Способ по п.91, где пороговое значение составляет приблизительно 300 пг/мл.
93. Способ по п.91, где пороговое значение составляет приблизительно 305 пг/мл.
94. Способ по п.91, где пороговое значение составляет приблизительно 295 пг/мл.
95. Способ по пп.50-94, включающий сравнение количества фосфорилированного тау в образце с уровнем в контрольном образце от здорового индивидуума, и где повышение уровня фосфорилированного тау в образце относительно контроля указывает на таупатию.
96. Способ по любому из пп.50-95, где выявляемая таупатия представляет собой AD.
97. Способ по п.96, включающий сравнение количества фосфорилированного тау в образце с пороговым уровнем или уровнем в контрольном образце от пациента с известной таупатией, отличной от AD, где увеличенный уровень фосфорилированного тау в образце указывает на то, что индивидуум имеет болезнь Альцгеймера, а не другую таупатию или другую причину деменции.
98. Способ отличия болезни Альцгеймера от другой таупатии или другой причины деменции у индивидуума, включающий:  
получение образца цереброспинальной жидкости или крови от индивидуума;  
проведение способа по любому из пп.50-97 для определения количества фосфорилированного тау в образце; и  
сравнение уровня фосфорилированного тау с уровнем в контрольном образце или с пороговым значением,  
где повышенный уровень фосфорилированного тау в образце относительно уровня в контрольном образце или порогового значения указывает на то, что индивидуум имеет болезнь Альцгеймера, а не другую таупатию или альтернативную причину деменции.
99. Способ по п.98, где другая таупатия или альтернативная причина деменции включает лобно-височную деменцию (FTD) или другое неврологическое нарушение, такое как болезнь Паркинсона (PD), рассеянный склероз (MS) и/или боковой амиотрофический склероз (ALS).
100. Способ по п.98 или 99, где контрольный образец взят от здорового индивидуума или от пациента с известной таупатией, отличной от AD.
101. Способ по любому из пп.98-100, где уровень фосфорилированного тау, выявленный в образце, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или более раз превышает уровень в контрольном образце.
102. Способ по любому из пп.98-101, где фосфорилированный тау, выявляемый в образце, присутствует в количестве, превышающем пороговое значение, составляющее 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 9,3 или 10 пг/мл, или

превышающем пороговое значение приблизительно 100-600 пг/мл.

103. Способ по п.102, где пороговое значение составляет приблизительно 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580 или 590 пг/мл.

104. Способ по п.103, где пороговое значение составляет приблизительно 300 пг/мл.

105. Способ по п.103, где пороговое значение составляет приблизительно 305 пг/мл.

106. Способ по п.103, где пороговое значение составляет приблизительно 295 пг/мл.

107. Способ лечения, включающий введение терапевтического средства от болезни Альцгеймера индивидууму, страдающему от болезни Альцгеймера, где индивидуум идентифицирован как имеющий болезнь Альцгеймера в соответствии со способом по любому из пп.50-106.

108. Набор, содержащий одно или несколько антител или антигенсвязывающих фрагментов по любому из пп.1-40 и инструкции по применению одного или нескольких антител или антигенсвязывающих фрагментов для идентификации индивидуума, имеющего болезнь Альцгеймера или другую таупатию.

109. Набор по п.108, содержащий два или более антител или антигенсвязывающих фрагментов по любому из пп.1-40.

110. Способ выявления болезни Альцгеймера или другой таупатии у человека, включающий введение индивидууму антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-35, конъюгированных с радиоактивным изотопом, и детекцию сигнала от радиоактивного изотопа в головном мозге пациента, где детекция сигнала указывает на то, что индивидуум имеет болезнь Альцгеймера или другую таупатию.

111. Способ по п.110, где детекцию проводят посредством позитронно-эмиссионной томографии.

112. Способ по п.110 или 111, где профиль распределения сигнала в головном мозге индивидуума указывает на то, имеет ли индивидуум болезнь Альцгеймера или другую таупатию.

113. Способ по любому из пп.110-112, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывает эпитоп на тау, содержащий один или несколько из остатков 188-227 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 10).

114. Способ по любому из пп.110-113, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывает эпитоп на тау, содержащий один или несколько из остатков 210-221 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 11).

115. Способ по п.113 или 114, где эпитоп на тау содержит по меньшей мере один фосфорилированный остаток в положении 217 белка тау 2N4R (SEQ ID NO: 9) и необязательно также содержит фосфорилированный серин в положении 210, треонин в положении 212, серин в положении 214, или треонин в положении 220 белка тау 2N4R, или любую их комбинацию.

116. Способ по п.115, где эпитоп на тау содержит SRTPSLPpTPPTR (SEQ ID NO: 12).

117. Способ по п.115, где эпитоп на тау содержит SRpTPSLPpTPPTR (SEQ ID NO: 31).

118. Способ по любому из пп.110-117, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-10 или 13, 14.

119. Способ по любому из пп.110-118, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую



124. Способ по любому из пп.110-118, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

125. Способ определения стадии болезни Альцгеймера у человека, включающий: получение образца цереброспинальной жидкости или крови от индивидуума; проведение способа по любому из пп.50-97 для определения количества фосфорилированного тау в образце; и сравнение уровня фосфорилированного тау в образце с уровнем в образце от пациента с известной стадией AD или пороговым уровнем, тем самым идентифицируя стадию болезни Альцгеймера.

126. Способ по п.125, где пороговый уровень составляет приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пг/мл, или приблизительно 100-600 пг/мл.

127. Способ определения эффективности терапии болезни Альцгеймера, направленной против тау, включающий:

получение образца цереброспинальной жидкости или крови от человека; проведение способа по любому из пп.50-97 для определения количества фосфорилированного тау в образце; и

где повышенный уровень фосфорилированного тау в образце относительно уровня в образце от здорового контрольного индивидуума и/или относительно порогового уровня указывает на то, что индивидуум более вероятно будет отвечать на терапию болезни Альцгеймера, направленную против тау.

128. Способ по п.127, где пороговый уровень составляет приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пг/мл, или приблизительно 100-600 пг/мл.

129. Способ по п.127 или 128, дополнительно включающий проведение терапии, направленной против тау, у индивидуума, идентифицированного как индивидуум, который более вероятно будет отвечать на терапию.

130. Способ по п.129, где терапия, направленная против тау, включает терапию антителом против тау, низкомолекулярным соединением или пептидной вакциной.

131. Способ по п.130, где терапия, направленная против тау, включает введение антитела, которое связывается с тау и способствует его выведению из головного мозга.

132. Способ по п.130, где терапия, направленная против тау, включает введение антитела против тау или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40.

133. Способ мониторинга эффективности терапии болезни Альцгеймера, направленной против тау, включающий:

а) получение образца цереброспинальной жидкости или крови от человека перед лечением;

б) проведение способа по любому из пп.50-97 для определения количества фосфорилированного тау в образце;

с) проведение у индивидуума терапии, направленной против тау;

д) повторение стадий а)-б) после проведения терапии, направленной против тау, где снижение уровня фосфорилированного тау в образце после лечения по сравнению с уровнем в образце до лечения указывает на эффективную терапию.

134. Способ по п.133, дополнительно включающий продолжение проведения терапии, направленной против тау, у индивидуума, который имеет более низкий уровень фосфорилированного тау в образце, полученном после лечения, по сравнению с уровнем в образце, полученном до лечения.

135. Способ по п.133 или 134, где терапия, направленная против тау, включает

терапию антителом против тау, низкомолекулярным соединением или пептидной вакциной.

136. Способ по п.135, где терапия, направленная против тау, включает введение антитела, которое связывается с тау и способствует его выведению из головного мозга.

137. Способ по п.135, где терапия, направленная против тау, включает введение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40.

138. Гибридома, продуцирующая антитело DC2E7, где гибридома депонирована под номером патентного депозита American Type Culture Collection № РТА-124992.

139. Гибридома, продуцирующая антитело DC2E2, где гибридома депонирована под номером патентного депозита American Type Culture Collection № РТА-124991.

140. Способ выявления болезни Альцгеймера (AD) или мягкого когнитивного нарушения (MCI) у индивидуума, включающий:

приведение биологического образца от индивидуума в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40, которые способны связывать тау с образованием комплекса тау-антитело;

определение присутствия и/или количества комплекса тау-антитело; и

сравнение присутствия/количества тау, связанного с антителом, в образце с количеством в контрольном образце или с пороговым значением,

где присутствие и/или увеличенное количество тау в комплексе с антителом относительно контрольного образца или порогового значения указывает на AD или MCI у индивидуума.

141. Способ по п.140, где MCI указывает на предшественника AD у пациента.

142. Способ по п.140 или 141, где количество комплекса тау-антитело отличает MCI и/или AD от другого неврологического заболевания.

143. Способ по п.142, где другое неврологическое заболевание выбрано из болезни Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и/или лобно-височной деменции.

144. Способ по любому из пп.140-143, где биологический образец включает цереброспинальную жидкость (CSF).

145. Способ по любому из пп.140-143, где биологический образец включает кровь.

146. Способ по п.145, где образец включает фракции плазмы и/или сыворотки крови.

147. Способ по любому из пп.140-146, где увеличенное количество тау в комплексе с антителом представляет собой количество выше порогового уровня, приблизительно 9,3 пг тау/мл.

148. Способ по любому из пп.140-146, где увеличенное количество тау в комплексе с антителом представляет собой количество выше порогового уровня приблизительно 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 пг тау/мл, или приблизительно 100-600 пг тау/мл.

149. Способ по любому из пп.140-146, где пороговое значение составляет приблизительно 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580 или 590 пг/мл.

150. Способ по п.149, где пороговое значение составляет приблизительно 300 или 305 пг/мл.

151. Способ по п.149, где пороговое значение составляет приблизительно 295 пг/мл.

152. Способ выявления болезни Альцгеймера (AD) или мягкого когнитивного нарушения (MCI) у индивидуума, включающий:

получение биологического образца от индивидуума;

определение присутствия и/или количества белка тау 2N4R, фосфорилированного

по меньшей мере в положении треонина 217 в биологическом образце; и сравнение присутствия/количества белка тау 2N4R, фосфорилированного в положении треонина 217, с количеством в контрольном образце или с пороговым значением, где присутствие и/или увеличенное количество белка тау 2N4R, фосфорилированного в положении треонина 217, относительно контрольного образца или порогового значения указывает на AD или MCI у индивидуума.

153. Способ по п.152, где MCI является предшественником AD у пациента.

154. Способ по п.152 или 153, где увеличенное количество отличает MCI и/или AD от других неврологических заболеваний.

155. Способ по п.154, где другое неврологическое заболевание выбрано из болезни Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и/или лобно-височной деменции.

156. Способ по любому из пп.152-155, где биологический образец включает цереброспинальную жидкость (CSF).

157. Способ по любому из пп.152-155, где биологический образец включает кровь.

158. Способ по п.157, где образец включает фракции плазмы и/или сыворотки крови.

159. Способ по любому из пп.152-158, где увеличенное количество тау представляет собой количество выше порогового значения приблизительно 9,3 пг тау/мл.

160. Способ по любому из пп.152-158, где увеличенное количество тау представляет собой количество выше порогового значения приблизительно 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 пг тау/мл.

161. Способ по любому из пп.152-158, где увеличенное количество тау представляет собой количество выше порогового значения приблизительно 100-600 пг/мл.

162. Способ по п.161, где пороговое значение составляет приблизительно 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580 или 590 пг/мл.

163. Способ по любому из пп.152-162, где присутствие и/или количество белка тау 2N4R, фосфорилированного по меньшей мере в положении треонина 217, определяют с использованием антитела или антигенсвязывающего фрагмента, включающих антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-10 или 13, 14.

164. Способ отличия болезни Альцгеймера и/или мягкого когнитивного нарушения от болезни Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и/или лобно-височной деменции у индивидуума, включающий:

приведение биологического образца от индивидуума в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40, которые способны связывать тау с образованием комплекса тау-антитело;

определение присутствия и/или количества комплекса тау-антитело; и

сравнение присутствия/количества тау, связанного с антителом, в образце с количеством в контрольном образце или с пороговым значением,

где присутствие и/или увеличенное количество тау в комплексе с антителом относительно контрольного образца или порогового значения указывает на болезнь Альцгеймера и/или мягкое когнитивное нарушение у индивидуума.

165. Способ по п.164, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-10 или 13, 14.

166. Способ отличия болезни Альцгеймера и/или мягкого когнитивного нарушения от болезни Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и/или лобно-височной деменции у индивидуума, включающий:

получение биологического образца от индивидуума;

определение присутствия и/или количества белка тау 2N4R фосфорилированный по меньшей мере в положении треонина 217 в биологическом образце; и

сравнение присутствия/количества белка тау 2N4R, фосфорилированного в положении треонина 217, с количеством в контрольном образце или с пороговым значением,

где присутствие и/или увеличенное количество белка тау 2N4R, фосфорилированного в положении треонина 217, относительно контрольного образца или порогового значения указывает на AD или MCI у индивидуума.

167. Способ по п.166, где присутствие и/или количество белка тау 2N4R, фосфорилированного по меньшей мере в положении треонина 217 в биологическом образце, определяют с использованием антитела или антигенсвязывающего фрагмента, включающих антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-10 или 13, 14.

168. Способ прогнозирования вероятности того, что у пациента с мягким когнитивным нарушением разовьется болезнь Альцгеймера, включающий:

приведение биологического образца от индивидуума в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40, которые способны связывать тау с образованием комплекса тау-антитело;

определение присутствия и/или количества комплекса тау-антитело; и сравнение присутствия/количества тау, связанного с антителом, в образце с количеством в контрольном образце или с пороговым значением,

где присутствие и/или увеличенное количество тау в комплексе с антителом относительно контрольного образца или порогового значения указывает на увеличенную вероятность того, что у пациента разовьется болезнь Альцгеймера.

169. Способ прогнозирования вероятности того, что у пациента с мягким когнитивным нарушением разовьется болезнь Альцгеймера, включающий:

получение биологического образца от индивидуума;

определение присутствия и/или количества белка тау 2N4R, фосфорилированного по меньшей мере в положении треонина 217 в биологическом образце; и

сравнение присутствия/количества белка тау 2N4R, фосфорилированного в положении треонина 217, с количеством в контрольном образце или с пороговым значением,

где присутствие и/или увеличенное количество белка тау 2N4R, фосфорилированного по меньшей мере в положении треонина 217, относительно контрольного образца или порогового значения указывает на увеличенную вероятность того, что у пациента разовьется болезнь Альцгеймера.

170. Способ по п.169, где присутствие и/или количество белка тау 2N4R, фосфорилированного по меньшей мере в положении треонина 217 в биологическом образце, определяют с использованием антитела или антигенсвязывающего фрагмента, включающих антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-10 или 13, 14.

171. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, способные связывать тау, содержащие вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105, и LCDR3 содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 106.

172. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.171, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108.

173. Способ лечения болезни Альцгеймера (AD) у индивидуума, включающий выявление AD у индивидуума с использованием способа по любому из пп.50-97, 110-124 и 140-163, и

проведение лечения AD у индивидуума, идентифицированного как имеющий AD.

174. Способ по п.173, где лечение включает одно или несколько из:

а) антитела против тау или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40;

б) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают амилоид-бета;

в) генной терапии против амилоида-бета и/или тау; и/или

г) терапии пептидной вакциной, например, с использованием вакцины, содержащей синтетический пептид, аминокислотная последовательность которого состоит из KDNIKHVPGGGS.

175. Способ лечения пациента, идентифицированного как имеющий болезнь Альцгеймера согласно способу по любому из пп.50-97, 110-124 и/или 140-163, включающий проведение лечения болезни Альцгеймера у пациента.

176. Способ по п.175, где лечение включает одно или несколько из:

а) антитела против тау или его антигенсвязывающего фрагмента, например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-40;

б) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают амилоид-бета;

в) генной терапии против амилоида-бета и/или тау; и/или

г) терапии пептидной вакциной, например, с использованием вакцины, содержащей синтетический пептид, аминокислотная последовательность которого состоит из KDNIKHVPGGGS.

RU 2020135052 A

RU 2020135052 A