РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2009 110 153** (13) **A**

(51) МПК
C07K 16/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2009110153/10, 16.10.2007**

(30) Конвенционный приоритет:
16.10.2006 US 60/852,022
11.05.2007 US 60/917,561

(43) Дата публикации заявки: **27.11.2010** Бюл. № **33**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **18.05.2009**

(86) Заявка PCT:
US 2007/022103 (16.10.2007)

(87) Публикация PCT:
WO 2008/057171 (15.05.2008)

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

(71) Заявитель(и):
ЗЕ СКРИПС РЕСЕЧ ИНСТИТЬЮТ (US)

(72) Автор(ы):
КАНГ Янг Джун (US),
ХАН Джиахуай (US)

(54) ЛИГАНДЫ 4-1 BB ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая блокатор 4-1BBL и фармацевтически приемлемый носитель, при этом блокатор 4-1BBL выбран из группы, включающей (a) антагонистическое антитело, специфичное к 4-1BBL; (b) олигонуклеотид, эффективный в отношении снижения экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей 4-1BBL в клетке; и (c) растворимый 4-1BB.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что антагонистическое антитело представляет собой химерное или гуманизированное антитело, специфичное к 4-1BBL.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что 4-1BBL имеет последовательность, соответствующую SEQ ID NO:1 или 2.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный олигонуклеотид имеет последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:10-15, 22-38 и 45-56.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, которая соответствует (a) аминокислотам 1-186 полипептида 4-1BB человека; (б) аминокислотам 23-186 полипептида 4-1BB человека; (в) аминокислотам 1-187 полипептида 4-1BB мыши; или (г) аминокислотам 24-187

RU 2009110153 A

RU 2009110153 A

полипептида 4-1BB мыши.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, соответствующую SEQ ID NO:7, 8, 20 или 21.

7. Фармацевтическая комбинация, которая содержит носитель, блокатор 4-1BBL по п.1, и дополнительное лекарственное средство, представляющее собой противовоспалительное лекарственное средство.

8. Фармацевтическая комбинация по п.7, отличающаяся тем, что указанное противовоспалительное лекарственное средство представляет собой антитело, специфичное по отношению к фактору некроза опухоли.

9. Фармацевтическая комбинация по п.7 или 8, отличающаяся тем, что указанное антагонистическое антитело представляет собой химерное или гуманизированное антитело специфичное к 4-1BBL.

10. Фармацевтическая комбинация по п.7 или 8, отличающаяся тем, что 4-1BBL имеет последовательность, соответствующую SEQ ID NO:1 или 2.

11. Фармацевтическая комбинация по п.7 или 8, отличающаяся тем, что олигонуклеотид имеет последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:10-15, 22-38 и 45-56.

12. Фармацевтическая комбинация по п.7 или 8, отличающаяся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, которая соответствует: (а) аминокислотам 1-186 полипептида 4-1BB человека; (б) аминокислотам 23-186 полипептида 4-1BB человека; (в) аминокислотам 1-187 полипептида 4-1BB мыши; или (г) аминокислотам 24-187 полипептида 4-1BB мыши.

13. Фармацевтическая комбинация по п.12, отличающаяся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:7-8 и 20-21.

14. Химерное или гуманизированное антитело, специфичное к 4-1BBL.

15. Антитело по п.14, отличающееся тем, что указанное антитело может связываться с полипептидом 4-1BBL, который содержит SEQ ID NO:1 или 2.

16. Агент, способный блокировать 4-1BBL, который имеет последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:10-15, 22-38 и 45-56.

17. Растворимый 4-1BB, имеющий последовательность, которая соответствует: (а) аминокислотам 1-186 полипептида 4-1BB человека; (б) аминокислотам 23-186 полипептида 4-1BB человека; (в) аминокислотам 1-187 полипептида 4-1BB мыши; или (г) аминокислотам 24-187 полипептида 4-1BB мыши.

18. Растворимый 4-1BB по п.17, который имеет последовательность SEQ ID NO:7, 8, 20 или 21.

19. Способ снижения продукции воспалительного цитокина у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему агента, блокирующего 4-1BBL, при этом указанный блокирующий агент 4-1BBL выбирают из группы, включающей: (а) антагонистическое антитело, специфичное к 4-1BBL; (б) олигонуклеотид, эффективный для снижения экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей 4-1BBL, в клетке; и (в) растворимый 4-1BB.

20. Способ по п.19, дополнительно включающий выявление млекопитающего, страдающего воспалительным заболеванием или имеющего риск развития воспалительного заболевания, перед введением агента, блокирующего 4-1BBL.

21. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что указанный воспалительный цитокин представляет собой фактор некроза опухоли или IL-6.

22. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что указанное млекопитающее представляет собой человека.

23. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что антагонистическое антитело

RU 2009110153 A

RU 2009110153 A

представляет собой химерное или гуманизированное антитело, специфичное к 4-1BBL.

24. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что 4-1BBL имеет последовательность SEQ ID NO:1 или 2.

25. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что агент, блокирующий 4-1BBL имеет последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:10-15, 22-38 и 45-56.

26. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, которая соответствует: (а) аминокислотам 1-186 полипептида 4-1BB человека; (б) аминокислотам 23-186 полипептида 4-1BB человека; (в) аминокислотам 1-187 полипептида 4-1BB мыши; или (г) аминокислотам 24-187 полипептида 4-1BB мыши.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность SEQ ID NO:7, 8, 20 или 21.

28. Способ снижения продукции воспалительного цитокина клеткой млекопитающего, включающий осуществление взаимодействия указанной клетки с агентом, блокирующим 4-1BBL, при этом указанный агент, блокирующий 4-1BBL выбран из группы, включающей: (а) антагонистическое антитело, специфичное к 4-1BBL; (б) олигонуклеотид, эффективный для снижения экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей 4-1BBL в клетке; и (в) растворимый 4-1BB.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанный воспалительный цитокин представляет собой фактор некроза опухоли или IL-6.

30. Способ по п.28 или 29, отличающийся тем, что указанное млекопитающее представляет собой человека.

31. Способ по п.28 или 29, отличающийся тем, что антагонистическое антитело представляет собой химерное или гуманизированное антитело, специфичное к 4-1BBL.

32. Способ по п.28 или 29, отличающийся тем, что 4-1BBL имеет последовательность SEQ ID NO:1 или 2.

33. Способ по п.28 или 29, отличающийся тем, что агент, блокирующий 4-1BBL имеет последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:10-15, 22-38 и 45-56.

34. Способ по п.28 или 29, отличающийся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, которая соответствует: (а) аминокислотам 1-186 полипептида 4-1BB человека; (б) аминокислотам 23-186 полипептида 4-1BB человека; (в) аминокислотам 1-187 полипептида 4-1BB мыши; или (г) аминокислотам 24-187 полипептида 4-1BB мыши.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность SEQ ID NO:7, 8, 20 или 21.

36. Способ уменьшения воспаления у млекопитающего, включающий введение агента, блокирующего 4-1BBL указанному млекопитающему, в котором блокатор 4-1BBL выбран из группы, включающей: (а) антагонистическое антитело, специфичное к 4-1BBL; (б) олигонуклеотид, эффективный для снижения экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей 4-1BBL в клетке; и (в) растворимый 4-1BB.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что указанное млекопитающее представляет собой человека.

38. Способ по п.36, отличающийся тем, что воспаление ассоциировано с или обусловлено ревматоидным артритом, юношеским ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом, анкилозирующим спондилитм, болезнью Крона, ревматоидным артритом, системным юношеским хроническим артритом, остеопорозом или синдромом раздраженной толстой кишки.

39. Способ по п.36, отличающийся тем, что 4-1BBL имеет последовательность SEQ

RU 2009110153 A

RU 2009110153 A

ID NO:1 или 2.

40. Способ по п.36, отличающийся тем, что антагонистическое антитело представляет собой химерное или гуманизированное антитело, специфичное к 4-1BBL.

41. Способ по п.36, отличающийся тем, что блокатор 4-1BBL имеет последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO:10-15, 22-38 и 45-56.

42. Способ по п.36, отличающийся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, которая соответствует (а) аминокислотам 1-186 полипептида 4-1BB человека; (б) аминокислотам 23-186 полипептида 4-1BB человека; (в) аминокислотам 1-187 полипептида 4-1BB мыши; или (г) аминокислотам 24-187 полипептида 4-1BB мыши.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность SEQ ID NO:7, 8, 20 или 21.

44. Изделие, включающее емкость, содержащую блокатор 4-1BBL, и инструкцию по применению агента, блокирующего 4-1BBL, для снижения продукции воспалительного цитокина, при этом блокатор 4-1BBL выбран из группы, включающей: (а) антагонистическое антитело, специфичное к 4-1BBL; (б) олигонуклеотид, эффективный для снижения экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей 4-1BBL в клетке; и (в) растворимый 4-1BB.

45. Изделие по п.44, отличающееся тем, что указанная инструкция по применению агента, блокирующего 4-1BBL включает инструкцию по применению агента, блокирующего 4-1BBL для лечения воспалительного заболевания.

46. Изделие по п.45, отличающееся тем, что указанное воспалительное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, юношеский ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, ревматоидный артрит, системный юношеский хронический артрит, остеопороз или синдром раздраженного толстого кишечника.

47. Изделие по пп.44, 45 или 46, отличающееся тем, что указанный воспалительный цитокин представляет собой фактор некроза опухоли или IL-6.

48. Изделие по пп.44, 45 или 46, отличающееся тем, что 4-1BBL имеет последовательность SEQ ID NO:1 или 2.

49. Изделие по пп.44, 45 или 46, отличающееся тем, что указанное антагонистическое антитело представляет собой химерное или гуманизированное антитело, специфичное к 4-1BBL.

50. Изделие по пп.44, 45 или 46, отличающееся тем, что агент, блокирующий 4-1BBL имеет последовательность, выбранную из группы, включающей: SEQ ID NO:10-15, 22-38 и 45-56.

51. Изделие по пп.44, 45, или 46, отличающееся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность, которая соответствует: (а) аминокислотам 1-186 полипептида 4-1BB человека; (б) аминокислотам 23-186 полипептида 4-1BB человека; (в) аминокислотам 1-187 полипептида 4-1BB мыши; или (г) аминокислотам 24-187 полипептида 4-1BB мыши.

52. Изделие по пп.44, 45, или 46, отличающееся тем, что растворимый 4-1BB имеет последовательность SEQ ID NO:7, 8, 20 или 21.

53. Способ скрининга агента, блокирующего 4-1BBL, включающий:

(а) приведение в контакт клетки, экспрессирующей 4-1BBL, с агентом-кандидатом; и

(б) определение того, снижает ли указанный агент-кандидат продукцию воспалительного цитокина, или предотвращает ли указанный агент-кандидат олигомеризацию 4-1, при этом указанный агент-кандидат представляет собой блокатор 4-1BBL, если он снижает продукцию воспалительного цитокина или

RU 2009110153 A

RU 2009110153 A

предотвращает олигомеризацию 4-1BBL.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку человека.

55. Способ по п.53, отличающийся тем, что клетка представляет собой макрофаг.

56. Способ по п.55, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку RAW264.7.

57. Способ скрининга агента, блокирующего 4-1BBL, включающий:

(а) введение млекопитающему агента-кандидата; и (б) определение того, снижает ли указанный агент-кандидат воспаление или снижает продукцию воспалительного цитокина, при этом агент-кандидат представляет собой блокатор 4-1BBL, если он снижает воспаление или снижает продукцию воспалительного цитокина у млекопитающего.

58. Способ по п.57, отличающийся тем, что воспаление связано с или обусловлено ревматоидным артритом, юношеским ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом, анкилозирующим спондилитм, болезнью Крона, ревматоидным артритом, системным юношеским хроническим артритом, остеопорозом или синдромом раздраженной толстой кишки.

59. Способ по любому из пп.53-58, отличающийся тем, что указанный воспалительный цитокин представляет собой фактор некроза опухоли или IL-6.

60. Способ по любому из пп.53-58, отличающийся тем, что продукция воспалительного цитокина снижается на 20%, 25%, 30% или более, чем на 30%.

61. Способ по любому из пп.53-58, отличающийся тем, что 4-1BBL имеет последовательность SEQ ID NO:1 или 2.

62. Способ по п.57, отличающийся тем, что млекопитающее представляет собой человека.

RU 2009110153 A

RU 2009110153 A