



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017138537, 12.04.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.04.2015 US 62/150,994;

02.12.2015 US 62/262,356

(43) Дата публикации заявки: 22.05.2019 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.11.2017

(86) Заявка РСТ:

US 2016/027046 (12.04.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2016/171948 (27.10.2016)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

Байоджен МА Инк. (US)

(72) Автор(ы):

ХАН Хк (US),

ЧЖОУ Сяолань (US)

(54) Новые гибридные ActRIIB белки-ловушки лигандов для лечения заболеваний, связанных с мышечной атрофией

(57) Формула изобретения

1. Выделенный белок, содержащий гибридный растворимый ActRIIB-ECD (рецептор активина IIB-внеклеточный домен) полипептид, который содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, где по меньшей мере один из аминокислотных остатков R3, I6, Y7, Y8, L14, E15, S20, L22, R24, E26, E28, Q29, L33, L48, Y36, S38, R40, S42, T45, K51, F58, Q64, E65, A68, T69, E70, E71, N72, Q74, F84, R88, T90, H91, L92, E94, A95, G96, G97, P98, E99, V100, Y102, E103, P105, P106, T107, A108 или T110 в SEQ ID NO: 1 замещен другой аминокислотой, и где указанный гибридный ActRIIB-ECD полипептид способен к связыванию с миостатином и активином А, но демонстрирует пониженную аффинность связывания с BMP9 относительно ActRIIB-ECD полипептида дикого типа.

2. Выделенный белок по п. 1, где по меньшей мере один из аминокислотных остатков R3, I6, Y7, Y8, L14, E15, S20, L22, R24, E26, E28, Q29, L33, L48, Y36, S38, R40, S42, T45, K51, F58, Q64, E65, A68, T69, E70, E71, N72, Q74, F84, R88, T90, H91, L92, E94, A95, G96, G97, P98, E99, V100, Y102, E103, P105, P106, T107, A108 или T110 в SEQ ID NO: 1 замещен аминокислотой по соответствующему положению SEQ ID NO: 2, и где указанный гибридный ActRIIB-ECD полипептид способен к связыванию с миостатином и активином А, но демонстрирует пониженную аффинность связывания с BMP9 относительно ActRIIB-ECD полипептида дикого типа.

3. Выделенный белок по п. 1, где указанный гибридный растворимый ActRIIB-ECD полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 и SEQ ID NO: 37.

4. Выделенный белок по п. 1, где указанный гибридный растворимый ActRIIB-ECD полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 117.

5. Белок по любому из пп. 1-4, где гибридный растворимый ActRIIB-ECD полипептид является слитым с по меньшей мере одним гетерологичным белком.

6. Белок по п. 5, где гетерологичный белок содержит константную область иммуноглобулина.

7. Белок по п. 6, где гетерологичный белок содержит Fc домен иммуноглобулина.

8. Белок по п. 7, где Fc домен выбран из Fc домена человеческого IgG1 (иммуноглобулина G1), Fc домена человеческого IgG2 или Fc домена человеческого IgG4.

9. Белок по п. 5, где гетерологичный белок является слитым с гибридным растворимым ActRIIB-ECD полипептидом посредством линкерной последовательности.

10. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, кодирующий полипептид по любому из пп. 1-9.

11. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п. 10, где полинуклеотид дополнительно содержит полинуклеотиды, кодирующие по меньшей мере один гетерологичный белок.

12. Рекombинантный вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 11.

13. Клетка-хозяин, содержащая рекombинантный вектор по п. 12.

14. Клетка-хозяин по п. 13, представляющая собой клетку млекопитающего.

15. Способ продуцирования гибридного ActRIIB белка, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 14 в условиях, способствующих экспрессии указанного белка, и выделение указанного белка.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество белка по любому из пп. 1-9 в смеси с фармацевтически приемлемым носителем.

17. Способ лечения расстройств, связанных с миостатином или связанных с активинном A, у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.

18. Способ лечения заболевания, связанного с мышечной атрофией, у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.
19. Способ по п. 18, где заболевание, связанное с мышечной атрофией, выбрано из группы, состоящей из мышечной дистрофии, бокового амиотрофического склероза, миозита, миопатии из-за критического состояния в отделении интенсивной терапии (ICU), вызванной лекарствами миопатии (например вызванной кортикостероидами миопатии и вызванной статинами миопатии), андрогенной депривации, застойного обструктивного легочного заболевания, эмфиземы, муковисцидоза, хронической сердечной недостаточности, сердечной атрофии, раковой кахексии, почечной недостаточности, уремии, белково-энергетической недостаточности, анорексии, недостаточности питательных веществ, саркопении, СПИД, сепсиса, ожогового повреждения, диабета, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, туннельного запястного синдрома и мышечной атрофии вследствие длительного постельного режима, повреждения спинного мозга, инсульта, перелома кости, старения и воздействия микрогравитации.
20. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.
21. Способ по п. 20, где сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из сердечной недостаточности, сердечной атрофии, гипертензии, миокардита, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сердечных аритмий, заболевания сердечного клапана, кардиомиопатии, перикардального заболевания, заболевания аорты, трансплантации сердца и синдрома Марфана.
22. Способ лечения метаболических расстройств у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.
23. Способ по п. 22, где метаболическое расстройство выбрано из группы, состоящей из инсулинорезистентности, диабета, ожирения, саркопенического ожирения, дислипидемии и жировой дистрофии печени.
24. Способ лечения раковых клеток у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.
25. Способ по п. 24, где рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака яичников, рака яичек, множественной миеломы, лимфомы, лейкоза, миелодиспластического синдрома или рабдомиосаркомы и другого рака.
26. Способ лечения заболевания почек у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.
27. Способ по п. 26, где заболевание почек выбрано из группы, состоящей из хронического заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности, уремии, белково-энергетической недостаточности и трансплантации почки.
28. Способ лечения воспалительного/аутоиммунного заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.
29. Способ по п. 28, где воспалительное/аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, волчанки и рассеянного склероза.
30. Способ лечения фиброзного заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.
31. Способ по п. 30, где фиброзное заболевание выбрано из группы, состоящей из

легочного фиброза, цирроза печени, фиброза сердца, фиброза почек, миелофиброза, идиопатического ретроперитонеального фиброза, нефрогенной фиброзирующей дермопатии, болезни Крона, келоидного фиброза, склеродермии, системного склероза и артрофиброза.

32. Способ лечения анемии у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.

33. Способ по п. 32, где анемия выбрана из группы, состоящей из железодефицитной анемии, талассемии, гемолитической анемии, серповидноклеточной анемии, пернициозной анемии, анемии Фанкони и апластической анемии (включая ассоциированную с раком анемию и вызванную химиотерапией анемию).

34. Способ лечения боли у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п.16.

35. Способ по п. 34, где боль выбрана из группы, состоящей из нейропатической боли, соматической боли, висцеральной боли, воспалительной боли, боли при раке, боли в спине и боли в суставах.

36. Способ лечения состояния, связанного со старением, у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.

37. Способ по п. 36, где состояние, связанное со старением, выбрано из группы, состоящей из хрупкости костей у пожилых, связанной с возрастом саркопении и остеоартрита.

38. Способ индуцирования роста стволовых клеток для восстановления ткани или регенерации органа у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.

39. Способ по п. 38, где стволовая клетка выбрана из группы, состоящей из мышечной стволовой клетки (сателлитной клетки), сердечной стволовой клетки, мезенхимальной стволовой клетки, имеющей происхождение из костного мозга, и плюрипотентной клетки.

40. Способ лечения заболеваний костной системы у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 16.

41. Способ по п. 40, где заболевание костной системы выбрано из группы, состоящей из остеомаляции, остеопороза, несовершенного остеогенеза, прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, вызванной костикостероидами потери костной массы, перелома кости и костных метастазов.

42. Способ лечения мышечной атрофии либо метаболического, или фиброзного, или воспалительного, или связанного с активинном расстройством у субъекта, включающий введение указанному субъекту вектора по п. 12, способного направлять экспрессию гибридного ActR^{II}B белка в организме указанного субъекта.