

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201891286 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.12.28

(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.01.10

(54) АНТИ-БЕТА-АМИЛОИДНЫЙ ПЕПТИД N3pGlu АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/279,268

(32) 2016.01.15

(33) US

(86) PCT/US2017/012795

(87) WO 2017/123517 2017.07.20

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Дематтос Рональд Брэдли, Лу Цижун,
Тан Ин (US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)

(57) Антитела к N3pGlu Aβ человека, композиции, содержащие такие антитела к N3pGlu Aβ, и способы применения таких антител к N3pGlu Aβ для лечения болезни, характеризующейся отложением Aβ, включая клиническую или доклиническую болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, и клиническую или доклиническую церебральную амилоидную ангиопатию.

A1

201891286

201891286

A1

АНТИ-БЕТА-АМИЛОИДНЫЙ ПЕПТИД N3pGlu АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Данное изобретение относится к антителам, которые связывают бета-амилоидный пептид N3pGlu, и их применению при лечении болезней, связанных с бета-амилоидным пептидом (в данном случае обозначен как A β или Abeta).

Расщепление белка предшественника амилоида приводит к образованию пептидов A β , которые варьируют в размере от 38 до 43 аминокислот. Превращение A β из растворимых в нерастворимые формы с высоким содержанием β -складок, и отложение данных нерастворимых форм в виде нейритических бляшек и цереброваскулярных бляшек в головном мозге связано с рядом патологий и болезней, включая болезнь Альцгеймера (AD), синдром Дауна, и церебральную амилоидную ангиопатию (CAA).

Отложения, обнаруженные в бляшках, состоят из гетерогенной смеси пептидов A β . N3pGlu A β , также упоминаемый как N3pE, pE3-42, или A β _{p3-42}, представляет собою усеченную форму пептида A β и обнаруживается только в бляшках. N3pGlu A β не имеет первых двух аминокислотных остатков на N-конце A β человека, и имеет пироглутамат в третьей аминокислотной позиции, который образовался из глутаминовой кислоты. Несмотря на то, что пептид N3pGlu A β является минорным компонентом отложенного в головном мозге A β , исследования показали, что пептид N3pGlu A β обладает агрессивными свойствами агрегации и накапливается в начале каскада отложения.

Антитела к N3pGlu A β являются известными в данной области техники. Например, в патенте США № 8679498 раскрыты человеческие антитела к N3pGlu A β (например, B12L) и способы лечения болезней, таких как болезнь Альцгеймера, с помощью указанных антител. Однако, по-прежнему существует потребность в антителах к N3pGlu A β с более высокой аффинностью, улучшенной термостабильностью, сниженным неспецифическим связыванием и более низкими уровнями иммуногенности. Такие антитела к N3pGlu A β обеспечат улучшенный профиль безопасности для потенциального лекарства для человека, с фармакокинетикой для лучшего графика дозирования.

Антитела в пределах объема данного изобретения обладают этими желаемыми характеристиками. Согласно данному изобретению предложено антитело, которое связывает человеческий N3pGlu Aβ, причем указанное антитело содержит переменную область легкой цепи (LCVR), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или 10, и переменную область тяжелой цепи (HCVR) имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, которое связывает человеческий N3pGlu Aβ, причем указанное антитело содержит переменную область легкой цепи (LCVR), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и переменную область тяжелой цепи (HCVR), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В другом конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, которое связывает человеческий N3pGlu Aβ, причем указанное антитело содержит переменную область легкой цепи (LCVR), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и переменную область тяжелой цепи (HCVR), имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, которое связывает человеческий N3pGlu Aβ, содержащее легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), причем аминокислотная последовательность LC представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или 13, и аминокислотная последовательность HC представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. В более конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, которое связывает человеческий N3pGlu Aβ, содержащее легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), причем аминокислотная последовательность LC представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и аминокислотная последовательность HC представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. В другом конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, которое связывает человеческий N3pGlu Aβ, содержащее легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), причем аминокислотная последовательность LC представляет собой аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:13, и аминокислотная последовательность HC представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11. В дополнительном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, содержащее две LC и две HC, причем аминокислотная последовательность каждой LC представляет собой SEQ ID NO:12 или 13, и аминокислотная последовательность каждой HC представляет собой SEQ ID NO:11. В более конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, содержащее две LC и две HC, причем аминокислотная последовательность каждой LC представляет собой SEQ ID NO:12, и аминокислотная последовательность каждой HC представляет собой SEQ ID NO:11. В более конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело, содержащее две LC и две HC, причем аминокислотная последовательность каждой LC представляет собой SEQ ID NO:13, и аминокислотная последовательность каждой HC представляет собой SEQ ID NO:11.

Согласно данному изобретению также предложено антитело к N3pGlu A β , содержащее LCVR и HCVR, причем указанная LCVR содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, и при этом указанная HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и в которых аминокислотные последовательности указанных CDR представляют собой SEQ ID NO:4 для LCDR1, SEQ ID NO:6 для LCDR2, SEQ ID NO:7 для LCDR3, SEQ ID NO:1 для HCDR1, SEQ ID NO:2 для HCDR2 и SEQ ID NO:3 для HCDR3.

Согласно данному изобретению дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело по данному изобретению и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. Дополнительно, согласно данному изобретению предложен способ лечения болезни, характеризующейся отложением A β , включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по данному изобретению. В частности, согласно данному изобретению предложен способ лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической САА, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антитела по данному изобретению. Более конкретно, согласно данному изобретению предложен способ лечения или профилактики патологии, выбранной из

продромальной AD (иногда также называемой умеренным когнитивным расстройством, связанным с A β , или MCI), легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по данному изобретению.

5 В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ замедления снижения когнитивных функций у пациента с диагностированной доклинической болезнью Альцгеймера или клинической болезнью Альцгеймера, включающий введение фармацевтической композиции по
данному изобретению. Более конкретно, согласно данному изобретению
10 дополнительно предложен способ замедления снижения когнитивных функций у пациента с диагностированной патологией, выбранной из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение фармацевтической композиции по данному изобретению.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению
15 предложен способ замедления снижения когнитивных функций у пациента с диагностированной доклинической болезнью Альцгеймера или клинической болезнью Альцгеймера, включающий введение фармацевтической композиции по
данному изобретению. Более конкретно, согласно данному изобретению
дополнительно предложен способ замедления снижения когнитивных функций у
20 пациента с диагностированной патологией, выбранной из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение фармацевтической композиции по данному изобретению.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению
предложен способ снижения количества бляшек амилоида A β в головном мозге у
25 пациента с диагностированной доклинической или клинической болезнью Альцгеймера, включающий введение фармацевтической композиции по данному изобретению. Более конкретно, согласно данному изобретению предложен способ
снижения количества бляшек амилоида A β в головном мозге у пациента с
диагностированной патологией, выбранной из продромальной AD, легкой AD,
30 умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение фармацевтической композиции по данному изобретению.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных функций у бессимптомных пациентов с низкими уровнями A β 1-42 в спинномозговой жидкости (СМЖ), или бляшек A β в головном мозге, включающий введение

5 указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, включающий введение

10 указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ лечения бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию PSEN1 E280A, вызывающую болезнь Альцгеймера (мутация Пейса), включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В другом конкретном варианте осуществления, согласно

15 данному изобретению предложен способ лечения бессимптомных пациентов с генетической мутацией, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению

20 предложен способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных функций у бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ

25 предотвращения потери памяти или снижения когнитивных функций у бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию PSEN1 E280A, вызывающую болезнь Альцгеймера (мутация Пейса), включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В другом конкретном варианте осуществления, согласно данному

30 изобретению предложен способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных функций у бессимптомных пациентов с генетической мутацией, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера, включающий

введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ замедления снижения когнитивных функций у бессимптомных 5 пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ замедления снижения когнитивных функций у бессимптомных пациентов, которые, как 10 известно, имеют генетическую мутацию PSEN1 E280A, вызывающую болезнь Альцгеймера (мутация Пейса), включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В другом конкретном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ замедления снижения когнитивных функций у бессимптомных пациентов с 15 генетической мутацией, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению.

Согласно данному изобретению также предложено антитело по данному изобретению для применения в терапии. В одном варианте осуществления, согласно 20 данному изобретению предложено антитело по данному изобретению для применения в лечении болезни, характеризующейся отложением Аβ. В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело по данному изобретению для применения в лечении клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической 25 церебральной амилоидной ангиопатии. В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело по данному изобретению для применения в лечении патологии, выбранной из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD. В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело по данному изобретению для применения в 30 замедлении снижения когнитивных функций у пациента с диагностированной патологией, выбранной из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной

ангиопатии. В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено антитело по данному изобретению для применения в замедлении снижения когнитивных функций у пациента с диагностированной патологией, выбранной из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD.

5 Дополнительно, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело по данному изобретению для применения в терапии. В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело для применения в лечении болезни, характеризующейся отложением A β .

10 В данном изобретении также предложено применение антитела по данному изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения болезни, характеризующейся отложением A β . В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено применение антитела по данному изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения клинической или доклинической

15 болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии. В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложено применение антитела по данному изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD. В другом варианте осуществления, согласно данному

20 изобретению предложено применение антитела по данному изобретению в изготовлении лекарственного средства для замедления снижения когнитивных функций у пациента с диагностированной патологией, выбранной из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии. В другом варианте

25 осуществления, согласно данному изобретению предложено применение антитела по данному изобретению в изготовлении лекарственного средства для замедления снижения когнитивных функций у пациента с диагностированной патологией, выбранной из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD.

 В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению

30 предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена

5 полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10. В
дополнительном варианте осуществления, согласно данному изобретению
предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность,
кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID
NO:8, и содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую
10 полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9. В другом
варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена молекула
ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую
полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, и
содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид,
15 имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10.

предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12. В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13. В дополнительном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12. В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и

содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13. В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12. В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена молекула ДНК, содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и содержащая полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13. В конкретном варианте осуществления, полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, представляет собой SEQ ID NO:14, а полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, представляет собой SEQ ID NO:15. В конкретном варианте осуществления, полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, представляет собой SEQ ID NO:14, а полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, представляет собой SEQ ID NO:16.

Дополнительно, согласно данному изобретению предложена клетка млекопитающего, содержащая молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12. Предпочтительно клетка млекопитающего содержит молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12. Согласно данному изобретению предложена

клетка млекопитающего, содержащая молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13. Предпочтительно клетка млекопитающего содержит молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13. В одном варианте осуществления, клеточная линия млекопитающего представляет собой клеточную линию яичника китайского хомячка (СНО) или клеточную линию эмбриональной почки хомячка (НЕК).

Согласно данному изобретению предложена клетка млекопитающего, содержащая молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 и/или молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, причем клетка способна экспрессировать антитело, содержащее HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9. Предпочтительно клетка млекопитающего содержит молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, и полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9. Согласно данному изобретению предложена клетка млекопитающего, содержащая молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 и/или молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, причем клетка способна экспрессировать антитело, содержащее HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, и LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10. Предпочтительно клетка млекопитающего содержит молекулу ДНК, содержащую полинуклеотидную последовательность,

кодирующую полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, и полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10. В одном варианте осуществления, клеточная линия млекопитающего представляет собой клеточную линию CHO или HEK.

5 В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ получения антитела, содержащего LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, и HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, причем способ включает культивирование клетки млекопитающего, содержащей ДНК, кодирующую LCVR,
10 имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9 и/или ДНК, кодирующую HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, в таких условиях, что антитело экспрессируется, и выделение экспрессированного антитела. Изобретение включает антитело, получаемое способом по изобретению, как описано выше. Согласно данному изобретению также предложен способ
15 получения антитела, содержащего LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и HCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, причем способ включает культивирование клетки млекопитающего, содержащей ДНК, кодирующую LCVR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10 и/или HCVR, имеющую
20 аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, в таких условиях, что антитело экспрессируется, и выделение экспрессированного антитела. Изобретение включает антитело, получаемое способом по изобретению, как описано выше.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложен способ получения антитела, содержащего LC, имеющую
25 аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, и HC, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, причем способ включает культивирование клетки млекопитающего, содержащей ДНК, кодирующую LC, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12 и/или HC, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, в таких условиях, что антитело
30 экспрессируется, и выделение экспрессированного антитела. Изобретение включает антитело, получаемое способом по изобретению, как описано выше. Согласно данному изобретению предложен способ получения антитела, содержащего LC,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и HC, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, причем способ включает культивирование клетки млекопитающего, содержащей ДНК, кодирующую LC, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13 и/или HC, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, в таких условиях, что антитело экспрессируется, и выделение экспрессированного антитела. Изобретение включает антитело, получаемое способом по изобретению, как описано выше.

Данное изобретение включает способ получения антитела, которое содержит две HC и две LC, в которых аминокислотная последовательность каждой из двух HC представляет собой SEQ ID NO:11, и аминокислотная последовательность каждой из двух LC представляет собой SEQ ID NO:12, и который включает: а) культивирование клетки млекопитающего по изобретению, как описано выше, в условиях, в которых экспрессируется антитело, и б) выделение экспрессированного антитела. Изобретение включает антитело, получаемое способом по изобретению, как описано выше. Данное изобретение также включает способ получения антитела, которое содержит две HC и две LC, в которых аминокислотная последовательность каждой из двух HC представляет собой SEQ ID NO:11, и аминокислотная последовательность каждой из двух LC представляет собой SEQ ID NO:13, и который включает: а) культивирование клетки млекопитающего по изобретению, как описано выше, в условиях, в которых экспрессируется антитело, и б) выделение экспрессированного антитела. Изобретение включает антитело, получаемое способом по изобретению, как описано выше.

Антитела по данному изобретению связываются с N3pGlu A β . Последовательность N3pGlu A β представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17.

Как применяется в данном документе, термин «антитело» представляет собой молекулу иммуноглобулина, содержащую две тяжелые цепи (HC) и две легкие цепи (LC), связанные между собой дисульфидными связями. Аминоконцевая часть каждой LC и HC включает в себя вариабельную область, отвечающую за распознавание антигена посредством содержащихся в ней определяющих комплементарность областей (CDR). CDR перемежаются с областями, которые более консервативны, называемыми каркасными областями. Определение

принадлежности аминокислот к доменам CDR в областях LCVR и HCVR антител по данному изобретению основано на хорошо известной конвенции нумерации по Кабату (Kabat, et al., Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971); Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)), и конвенции нумерации по Норфу (North et al., A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations, Journal of Molecular Biology, 406:228-256 (2011)). Следуя вышеописанному способу были определены CDR по данному изобретению (Таблица 1).

Антитела по настоящему изобретению включают каппа LC и IgG HC. В конкретном варианте осуществления, антитела по данному изобретению представляют собой IgG1.

Антитела по данному изобретению представляют собой моноклональные антитела («мАт»).

Моноклональные антитела могут быть получены, например, гибридомными методами, рекомбинантными методами, методами фагового дисплея, синтетическими методами, например, CDR-перенесением, или комбинациями таких или других методов, известных в данной области техники. В другом варианте осуществления данного изобретения, антитело или нуклеиновая кислота, кодирующая его, предлагается в выделенной форме. Как применяется в данном документе, термин «выделенный» относится к белку, пептиду или нуклеиновой кислоте, что не встречается в природе и свободен(на) или практически свободен(на) от других макромолекулярных частиц, обнаруженных в клеточной среде. «По существу свободный», как применяется в данном документе, означает, что белок, пептид или нуклеиновая кислота интереса содержит больше чем 80% (в молярном исчислении) представленных макромолекулярных частиц, предпочтительно больше чем 90% и более предпочтительно больше чем 95%.

После экспрессии и секреции антитела, среду фильтруют для удаления клеток, а отфильтрованную среду очищают с применением любого из многих обычно применяемых методов. Очищенное антитело может быть приготовлено в виде фармацевтических композиций в соответствии с хорошо известными способами приготовления белков и антител для парентерального введения, в частности для подкожного, интратекального или внутривенного введения. Антитело

может быть лиофилизировано вместе с подходящими фармацевтически приемлемыми наполнителями, а затем снова восстановлено разбавителем на водной основе перед применением. В альтернативном варианте, антитело может быть приготовлено в водном растворе и храниться в течение 1 - 3 лет до применения. В
5 любом случае, форма хранения и форма введения фармацевтических композиций антитела будут содержать фармацевтически приемлемый наполнитель или наполнители, которые являются ингредиентами, отличающимися от антитела. Ингредиент является фармацевтически приемлемым в зависимости от его влияния на безопасность и эффективность, или от его влияния на безопасность, чистоту и
10 активность фармацевтической композиции. Если считается, что ингредиент имеет достаточно неблагоприятный эффект на безопасность или эффективность (или на безопасность, чистоту или активность), чтобы обуславливать его неприменение в композиции для введения человеку, то он не является фармацевтически приемлемым для применения в фармацевтической композиции антитела.

15 Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по данному изобретению, может быть введена пациенту, который подвержен риску появления, или демонстрирующий симптомы, заболевания или патологии, как описано в данном документе, парентеральными путями (например, подкожно, внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно). Предпочтительными являются подкожных и
20 внутривенный пути. Фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит «эффективное» количество антитела по данному изобретению. Эффективное количество обозначает количество, необходимое (в дозах и в течение периодов времени, и для средств введения) для достижения желаемого терапевтического результата. Эффективное количество антитела может варьировать
25 в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст, пол и вес индивида, а также способности антитела вызывать желаемый ответ у индивида. Эффективное количество может быть легко определено лечащим диагностом или специалистом в области здравоохранения, как специалистом в данной области техники, применяя известные методы и наблюдая эффекты. Частота дозирования
30 зависит от фактической фармакокинетики и фармакодинамики у людей. Продолжительность лечения будет варьировать в зависимости от многих факторов, и она будет определяться диагностом пациента или лечащим врачом на основе опыта

и навыков в данной области техники. Частота и продолжительность лечения могут варьировать в зависимости от показаний. Термины «лечение», «лечить» или «проводить лечение» и т. п. включая ограничение, замедление или остановку прогрессирования, или тяжести существующего симптома, патологии, болезни или нарушения у пациента. Термин «пациент» относится к человеку.

Термин «профилактика» обозначает профилактическое введение антитела по данному изобретению бессимптомному пациенту или пациенту с доклинической болезнью Альцгеймера для предотвращения прогрессирования заболевания.

Термин «болезнь, характеризующаяся отложением А β », представляет болезнь, которая патологически характеризуется отложениями А β в головном мозге или сосудистой сети мозга. Это включает болезни, такие как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральная амилоидная ангиопатия. Клинический диагноз, определение стадии или прогрессирование болезни Альцгеймера могут быть легко определены лечащим диагностом или специалистом в области здравоохранения, как специалистом в данной области техники, применяя известные методы и наблюдая результаты. Это, в целом, как правило включает в себя некую форму визуализации бляшек в головном мозге, оценку психоэмоциональных или когнитивных характеристик (например, «Оценка клинической деменции - сводка результатов» (CDR-SB), «Мини-экзамен психоэмоционального состояния» (MMSE) или «Шкала оценки болезни Альцгеймера-Когнитивная» (ADAS-Cog)) или оценку физических функций (например, «Совместное исследование болезни Альцгеймера - повседневной активности» (ADCS-ADL). «Клиническая болезнь Альцгеймера», как применяется в данном документе, является диагностированной стадией болезни Альцгеймера. Она включает в себя патологии, диагностированные как продромальная болезнь Альцгеймера, легкая болезнь Альцгеймера, умеренная болезнь Альцгеймера и тяжелая болезнь Альцгеймера. Термин «доклиническая болезнь Альцгеймера» представляет собой стадию, которая предшествует клинической болезни Альцгеймера, при которой измеряемые изменения по биомаркерам (таких как уровни А β 42 СМЖ или отложениях бляшек в головном мозге, наблюдаемых с помощью ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) амилоида) указывают на самые ранние признаки пациента с патологией

Альцгеймера, прогрессирующей в клиническую болезнь Альцгеймера. Обычно это стадия до появления симптомов, таких как потеря памяти и замешательство.

Нижеследующие Примеры и анализы показывают, что антитела по данному изобретению полезны для лечения болезни, характеризующегося отложением Аβ, такой как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и САА. Следует, однако, понимать, что нижеследующие примеры изложены в качестве иллюстрации, а не ограничения, и что различные модификации могут быть сделаны специалистом в данной области техники.

10

Примеры

Экспрессия и очистка сконструированных антител к N3pGlu Aβ

Антитела к N3pGlu Aβ по данному изобретению могут быть экспрессированы и очищены по существу следующим образом. Вектор экспрессии с глутамин синтетазой (ГС), содержащий последовательность ДНК, кодирующую аминокислотную последовательность LC SEQ ID NO: 12 или 13, и последовательность ДНК, кодирующую аминокислотную последовательность HC SEQ ID NO: 11, применяют для трансфекции клеточной линии яичника китайского хомяка (CHO) путем электропорации. Вектор экспрессии кодирует ранний промотор SV (вирус обезьян 40E) и ген ГС. После трансфекции клетки подвергают массовому отбору с помощью 0-50 мкМ L-метионинсульфоксимином (MSX). Клетки массового отбора или мастер-клетки затем размножают в безсывороточных суспензионных культурах, которые будут применяться для производства.

Отфильтрованную среду, в которую секретировалось антитело, наносят на аффинную колонку с белком А, которая была уравновешена совместимым буфером, таким как забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS) (pH 7,4). Колонку промывают 1 М NaCl для удаления неспецифически связывающихся компонентов. Связанное антитело к N3pGlu Aβ элюируют, например, цитратом натрия при pH (примерно) 3,5 и фракции нейтрализуют 1 М Tris-буфером. Проводят обнаружение фракций антитела к N3pGlu Aβ, например с помощью SDS-PAGE или аналитической эксклюзионной хроматографии, а затем их объединяют. Антитело к N3pGlu Aβ по данному изобретению концентрируют либо в PBS при pH 7,4, либо в 10 мМ буфере цитрата натрия, 150 мМ NaCl при pH около 6. Конечный материал

может быть стерильно отфильтрован с применением общепринятых методов. Чистота антитела к N3pGlu Aβ составляет больше чем 95%. Антитело к N3pGlu Aβ по данному изобретению может быть немедленно заморожено при -70 °C или хранится при 4 °C в течение нескольких месяцев. Ниже приведены аминокислотные SEQ ID NO для иллюстративных антител по данному изобретению.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности иллюстративных антител к N3pGlu Aβ.

SEQ ID NO антитела				
Антитело	Легкая цепь	Тяжелая цепь	LCVR	HCVR
I	12	11	9	8
II	13	11	10	8

SEQ ID NO антитела			
Антитело	LCDR1	LCDR2	LCDR3
I	4	6	7
II	4	5	7

SEQ ID NO антитела			
Антитело	HCDR1	HCDR2	HCDR3
I and II	1	2	3

Аффинность и кинетика связывания

Аффинность и кинетику связывания антитела к N3pGlu Aβ с пептидом pE3-42 Aβ или пептидом Aβ 1-40 измеряют поверхностным плазмонным резонансом, применяя Biacore® 3000 (GE Healthcare). Аффинность связывания измеряют путем захвата антитела к N3pGlu Aβ иммобилизованным белком A на чипе CM5 Biacore®, и пропусканием пептида pE3-42 Aβ или пептида Aβ 1-40, начиная с 100 нМ с 2-кратным серийным разведением до 3,125 нМ. Эксперименты проводят при 25 °C в буфере HBS-EP (GE Healthcare BR100669, 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM ЭДТК, 0,05% поверхностно-активного вещества P20, pH 7,4).

Для каждого цикла антитело захватывают введением 5 мкл раствора антитела с концентрацией 10 мкг/мл, с скоростью потока 10 мкл/мин. Пептид связывают введением 250 мкл при 50 мкл/мин, и затем диссоциируют в течение 10 минут. Поверхность чипа регенерируют введением 5 мкл глицинового буфера при pH 1,5 при скорости потока 10 мкл/мл. Данные сопоставляют с моделью связывания Лангмюра 1:1 для получения k_{on} , k_{off} , и для вычисления K_D . В соответствии с процедурами, описанными выше, наблюдали следующие параметры (показаны в Таблице 2).

10 Таблица 2. Аффинность и кинетика связывания

Антитело	k_{on} ($\times 10^5$ 1/М x сек)	k_{off} ($\times 10^{-4}$ 1/сек)	K_D (нМ)
I	1,39	1,31	0,71
II	3,63	1,28	0,35

Не обнаружено заметного связывания с A β 1-40, что указывает на то, что антитело I и антитело II связаны специфически с пептидом pE3-42 A β по сравнению с A β 1-40.

15 Термостабильность

Для определения стабильности антитела в стрессовых условиях (то есть при повышенной температуре и низком pH) отфильтрованные среды, содержащие антитело по данному изобретению, доводят до pH 7,4 или pH 5,0 с помощью PBS или 100 mM цитрата натрия, соответственно. Образцы плотно закрывают и инкубируют при 65 °C в течение 60 минут, а затем охлаждают на льду. Белковые агрегаты в образцах осаждают центрифугированием, а прозрачные супернатанты переносят на новую плашку и нейтрализуют до pH 7,4 путем 50-кратного разбавления в буфере PBS. Активность связывания антигена (pE3-42) измеряют и рассчитывают по отношению к образцу, не подвергавшемуся воздействию стрессовых условий, для определения процента оставшейся активности.

В соответствии с процедурами, описанными выше, были получены следующие данные.

Таблица 3. Процент антигенсвязывающей активности после стрессовых условий.

Антитело	pH 7,4 (%)	pH 5,0 (%)
I	Не определено	60,2
II	91,6	71,2
B12L	62,1	11,1

Как показано в Таблице 3, антитело I и антитело II обладают повышенной термостабильностью по сравнению с B12L.

5 Связывание с мишенью *ex vivo*

Для определения связывания мишени *ex vivo* на срезах головного мозга из фиксированного мозга PDAPP, иммуногистохимический анализ проводят с экзогенно добавленными антителами к N3pGlu A β по данному изобретению. Серийные фронтальные криосрезы из старых мышей PDAPP (25-месячный возраст) инкубируют с 20 мкг/мл иллюстративного антитела к N3pGlu A β по данному изобретению (антитело I или антитело II). Применяют вторичные реагенты HRP, специфические к IgG человека, и отложенные бляшки визуализируют с помощью DAB-Plus (DAKO). В качестве положительного контроля применяют биотинилированное мышинное антитело 3D6 с последующей стадией добавления вторичного антитела HRP. Положительное контрольное антитело (биотинилированное 3D6) пометило значительные количества отложенного A β в гиппокампе PDAPP, а иллюстративные антитела к N3pGlu A β по данному изобретению пометили разнovidность отложений. Данные гистологические исследования показали, что иллюстративные антитела N3pGlu A β по данному изобретению связывают мишень - отложенный A β *ex vivo*.

Фагоцитоз *ex vivo*

Анализ фагоцитоза *ex vivo* проводят для исследования того, могут ли антитела к N3pGlu A β по данному изобретению (антитело I или антитело II) способствовать микроглиальному фагоцитозу бляшки. Замороженные срезы головного мозга человека с Альцгеймером (20 мкм) предварительно инкубируют с 10 мкг/мл иллюстративного антитела к N3pGlu A β по данному изобретению или контролями в

течение одного часа при 37 °C в 24-луночных плашках. На одну обработку приходится четыре лунки. Затем добавляют первичные клетки микроглии мыши (8×10^5 , C57/BL6) и инкубируют в течение 24 часов. Ткани в каждой лунке денатурируют в 5,2 М гуанидиновом буфере и содержание $A\beta_{1-42}$ оценивают с помощью ИФА. Поскольку содержание $A\beta$ может варьировать среди множества срезов, для каждой тестовой лунки вводят контроль в виде сестринского среза, а содержимое тестовой лунки нормируют по отношению к тому же сестринского среза.

По сравнению с положительными контрольными образцами, иллюстративные антитела к N3pGlu $A\beta$ по данному изобретению значительно уменьшили $A\beta_{1-42}$. Отрицательные контрольные образцы имели незначительный клиренс отложенного $A\beta_{1-42}$. Поэтому анализ фагоцитоза *ex vivo* показывает, что иллюстративные антитела к N3pGlu $A\beta$ по данному изобретению могут устранять бляшку *ex vivo* посредством фагоцитоза.

Связывание с мишенью *in vivo*

Измеряют способность антител N3pG по данному изобретению проходить гематоэнцефалический барьер и связываться с отложенной бляшкой *in vivo*. Восемнадцатимесячным трансгенным мышам PDAPP вводят внутрибрюшинные инъекции с антителом к N3pGlu $A\beta$ (антитело I или антитело II) или с IgG отрицательного контроля. Шесть мышей в группе получают одну 40 мг/кг инъекцию антитела в 1-й день и в 3-й день. Связывание с мишенью *in vivo* определяют на 6-й день, когда мышей умерщвляют и головной мозг собирают для гистохимического анализа.

Степень связывания с мишенью *in vivo* определяют количественно как процент площади, положительной по связыванию антителом к N3pGlu $A\beta$ *in vivo*, нормированной к общей площади бляшек, как определено иммуноокрашиванием экзогенным 3D6 на сестринских срезах (соотношение TE). Соотношение TE получают путем измерения процента площади, связанной антителом, и нормирования значения к общему проценту площади возможной мишени (общее

количество отложенного Аβ, визуализированного экзогенной иммуногистохимией с помощью положительного контрольного антитела (3D6) на сестринском срезе).

Следуя процедурам, по существу, как описано выше, иллюстративные антитела к N3pGlu Аβ по данному изобретению продемонстрировали связывание с мишенью *in vivo* в гиппокампе, и в ограниченной степени в коре, тогда как животные, которым вводили контрольный IgG, не имели никакого окрашивания, специфичного для бляшек. Соотношения ТЕ составляли 1,95% (антитело I) и 3,65% (антитело II).

Аналогичное исследование проводят с антителом II на мышах PDAPP в среднем в возрасте от 24 до 26 месяцев. Антитела II имело соотношение ТЕ, равное 9,41%.

Данные результаты показали, что антитело I и антитело II, когда они вводятся периферически, могут проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и взаимодействовать с отложенным Аβ.

15 Удаление бляшек *in vivo*

Исследования проводят с применением химерных суррогатных антител с LCVR и HCVR антитела II, слитых с константной областью каппа мыши и IgG2a Fc, для оценки удаления бляшек *in vivo* у старых мышей PDAPP. Старым мышам PDAPP (от 22 до 24 месяцев, n = 23 в группе) вводят подкожно один раз в неделю в течение 7 недель 12,5 мг/кг химерного антитела II или контрольного IgG. Контрольных старых мышей PDAPP (умерщвленных в начале исследования) применяют для оценки уровней ранее существовавшего отложения до терапевтического лечения.

По завершении исследования конечные уровни лекарственного средства измеряют в плазме, и головные мозги оценивают с помощью ИФА для определения уровней Аβ₁₋₄₂. Старые мыши PDAPP имеют максимальное количество бляшек, что подтверждается несущественным дальнейшим накоплением Аβ₁₋₄₂ в течение 7-недельного периода лечения контрольным IgG. Группа антитела на основе химерного антитела II показывает значительное снижение Аβ₁₋₄₂ (23%, p = 0,0174) по сравнению с контролем. Уровень экспонирования антитела измеряли в конце 7-недельного периода дозирования, и антитело II имело уровень 31 мкг/мл. Данное исследование показало, что иллюстративные химерные антитела к N3pGlu Аβ способны снижать количество бляшек (Аβ₁₋₄₂) *in vivo*.

Анализ EpiScreen пролиферации Т-лимфоцитов *ex vivo*

Анализ EpiScreenTM *ex vivo* Т-лимфоцитов человека применяют для измерения активации (пролиферации, секреции цитокинов) CD4⁺ Т-лимфоцитов человека в ответ на иллюстративные антитела к N3pGlu A β по данному изобретению (антитело I и антитело II). Для EpiScreenTM используют образцы из 50 здоровых доноров, которые лучше всего представляют количество и частоту аллотипов HLA-DR и DQ, установленных в европейской/североамериканской и мировой популяциях. В анализ включают два положительных контроля: гуманизированное A33, клиническое контрольное антитело, которое демонстрирует высокий уровень иммуногенности в клинике (73%) и обычно вызывает 20-30% ответа Т-лимфоцитов в анализе EpiScreen, и KLN (гемоцианин фиссуреллы), митогенподобный белок, содержащий неоантигены. В анализ также включают отрицательный контроль в виде контрольного буфера.

Процент пролиферации Т-лимфоцитов рассчитывают из среднего значения всех положительных ответов доноров, наблюдаемых во время курса (дни 5-8). Процент пролиферации Т-лимфоцитов составлял 20% и 98% для положительных контролей A33 и KLN соответственно. Процент пролиферации Т-лимфоцитов составлял 14%, 6% и 8% для B12L, антитела I и антитела II соответственно. Эти данные показывают, что иллюстративные антитела к N3pGlu A β по данному изобретению имеют уменьшенную частоту ответов Т-лимфоцитов по сравнению с положительным контролем и B12L.

Неспецифическое связывание

Изучают антитела к N3pGlu A β по данному изобретению на неспецифическое связывание с живыми клетками CHO с помощью проточной цитометрии (FACS) и неспецифического связывания с сывороточным альбумином человека, фибронектином и ЛПНП человека с помощью анализов, которые используют метод Meso Scale Discovery (MSD), которые обеспечивают высокочувствительные, точные и правильные результаты в широком динамическом диапазоне.

Чтобы обнаружить неспецифическое связывание с живыми клетками CHO, выполняют анализ FACS. Антитела к N3pGlu A β (антитело I, антитело II или B12L)

разводят до 200 мкг/мл в FACS-буфере + 0,1% BSA. Вторичное RPE-меченное F(ab')₂ анти-IgG человека (H + L) антитело осла разводят до 20 мкг/мл в FACS-буфере + 0,1% BSA. Клетки CHO центрифугируют при 1000 об/мин в течение 5 минут, а затем промывают FACS-буфером + 0,1% BSA. Клетки ресуспендируют до 4×10^6 клеток/мл в буфере FACS + 0,1% BSA, и 55 мкл клеточной суспензии добавляют в лунки 96-луночной плашки. Вторичное антитело смешивают с антителом к N3pGlu A β в равном объеме и инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь антител (55 мкл) добавляют к суспензии клеток и инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре. Каждый образец запускают в дубликатах. Плашки центрифугируют, супернатант удаляют и клетки ресуспендируют в 75 мкл буфера FACS + 0,1% BSA. Плашки снова центрифугируют и клетки ресуспендируют в 110 мкл FACS-буфера + 0,1% BSA. В каждую лунку добавляют 1,1 мкл красителя окрашивающего живые клетки (Sytox Blue), и смешивают перед анализом FACS. Активность связывания клеток измеряют с помощью анализа FACS с применением инструмента LSRFortessa™ FACS (BD Biosciences).

Чтобы обнаружить неспецифическое связывание с сывороточным альбумином человека, фибронектином и ЛПНП человека, применяют анализ MSD. Плашки (MSD Multiarray 96-луночная плашка: MSD каталожный номер L15XA-3) покрывают 30 мкл/лунка белком покрытия (20 мкг/мл в PBS) в течение ночи при 4 °C. Белки покрытия могут представлять собой раствор ЛПНП (липопротеин, низкая плотность, из плазмы человека, Sigma-каталожный номер L7914), фибронектин из бычьей плазмы (Sigma-каталожный номер F1141) или HSA (5 мг/мл, Sigma-каталожный номер A8763). Плашки промывают 3 раза PBS + 0,1% Tween-20, блокируют в течение 1 часа в PBS + 0,5% BSA и затем промывают. В лунки добавляют антитело I или антитело II (50 мкг/мл, разбавленное в PBS + 0,5% BSA). Каждую лунку запускают в дубликатах. Плашки инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа и затем промывают. MSD SULFO-TAG анти-человеческое антитело (MSD, каталожный номер R32AJ-5) разбавляют до 1 мкг/мл PBS + 0,5% BSA, и 50 мкл добавляют в каждую лунку. Плашки инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа и затем промывают. Буфер MSD для считывания (MSD, каталожный номер R92TC-3) разбавляют водой 1:4 для получения

рабочего раствора 1х, и к каждой лунке добавляют 150 мкл. Плашки считывают, и вычисляют средний сигнал.

В соответствии с процедурами, описанными выше, были получены следующие данные.

5

Таблица 4. Профиль неспецифического связывания

Антитело	СНО (СИФ)	Альбумин (ЭХЛС)	Фибронектин (ЭХЛС)	ЛПНП (ЭХЛС)	Общий балл
I	107	1,686	1,512	2,972	6,277
II	110	1,722	2,757	2,805	7,394
B12L	287	10,140	76,055	18,617	105,099

СИФ = средняя интенсивность флуоресценции; ЭХЛС = электрохимиолуминесцентный свет

Данные в Таблице 4 показывают, что антитело I и антитело II имеют уменьшенное неспецифическое связывание с живыми клетками СНО, сывороточным альбумином человека, фибронектином и ЛПНП человека, по сравнению с B12L.

10

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ

<120> АНТИ-БЕТА-АМИЛОИДНЫЙ ПЕПТИД N3pGlu АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

<130> X20893

<150> 62/279628

<151> 2016-01-15

<160> 17

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 1

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 2

Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 3

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr
1 5

<210> 4

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 5

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 5

Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 6

Tyr Asp Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 7

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 7

Val Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 8

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1		5		10		15									
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
		20						25					30		
Tyr	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Thr	Arg	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
		100						105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 9
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная Последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 9

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Leu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
			20					25					30		
Arg	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Arg	Arg	Leu	Ile	Tyr	Asp	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Gln	Gly
				85					90					95	

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 10

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 11

<211> 444

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 12

<211> 219

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 12

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Asp Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65					70					75				80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Gln
				85					90					95
Thr	His	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
			100					105					110	Lys
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
		115					120					125		Glu
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
	130					135					140			Phe
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
145					150					155				160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
				165					170					175
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
			180					185					190	Glu
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
		195					200					205		Ser
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys				
	210					215								
<210> 13														
<211> 219														
<212> БЕЛОК														
<213> Искусственная Последовательность														
<220>														
<223> Синтетическая конструкция														
<400> 13														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val
1				5					10					15
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr
			20					25				30		Ser
Arg	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Leu	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
		35					40					45		Ala
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser	Gly	Val
	50					55					60			Pro

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 14
<211> 1332
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 14
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactattata tcaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctg gcagtggtaa tacaaagtac 180
aatgagaagt tcaagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagagaaggc 300
gagacggtct actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 360
ccatcgggtct tcccgtagc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc	480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggtc gtcctacagt cctcaggact ctactccctc	540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttggggaccc agacctacat ctgcaacgtg	600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa	660
actcacacat gcccacctg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc	720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgctg	780
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag	960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag	1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggt acgagctgac caagaaccag	1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag	1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcccc ccgtgctgga ctccgacggc	1200
tccttcttcc tctatagcaa gctcacctg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc	1320
ctgtctccgg gt	1332

<210> 15

<211> 657

<212> ДНК

<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 15

gatgttgtaga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaac gccggcctcc	60
atctcctgca agtctagtca aagcctcctg tacagtcgcg gaaaaacctc cttgaattgg	120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt atgatgtttc taaactggac	180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc	240
agcaggggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgcy tgcaaggtag aactaccct	300
ttcacttttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgga ccgtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact ccagggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgc	657

<210> 16
<211> 657
<212> ДНК
<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 16
gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca agtccagtc gagtctcctg tacagtgcg gaaaaaccta tttgaactgg 120
ctccagcaga aaccaggga agccctaag ctctgatct atgctgtctc caaactggac 180
agtgggggtcc catcaagggt cagcggcagt ggatctggga cagaattcac tctcaccatc 240
agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact tattactgcg tgcagggtac acattatcct 300
ttcacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgga ccgtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgc 657

<210> 17
<211> 40
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная Последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Хаа в позиции 1 = пироглутаминовая кислота

<400> 17

Xaa Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Антитело, которое связывает N3pGlu Aβ человека, содержащее
вариабельную область легкой цепи (LCVR), имеющую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:10,
и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR) имеющую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.
2. Антитело по п. 1, содержащее LCVR, имеющую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO:9, и HCVR, имеющую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.
3. Антитело по п. 1, содержащее LCVR, имеющую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO:10, и HCVR, имеющую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.
4. Антитело по п. 1, содержащее легкую цепь (LC), имеющую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12 или SEQ ID
NO:13, и тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO:11.
5. Антитело по п. 1, содержащее LC, имеющую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO:12, и HC, имеющую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO:11.
6. Антитело по п. 1, содержащее LC, имеющую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO:13, и HC, имеющую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO:11.
7. Антитело по п. 1, содержащее две LC и две HC, причем
аминокислотная последовательность каждой LC представляет собой
SEQ ID NO:12 или SEQ ID NO:13, и аминокислотная
последовательность каждой HC представляет собой SEQ ID NO:11.
8. Антитело по п. 1, содержащее две LC и две HC, причем
аминокислотная последовательность каждой LC представляет собой
SEQ ID NO:12, и аминокислотная последовательность каждой HC
представляет собой SEQ ID NO:11.

9. Антитело по п. 1, содержащее две LC и две НС, причем аминокислотная последовательность каждой LC представляет собой SEQ ID NO:13, и аминокислотная последовательность каждой НС представляет собой SEQ ID NO:11.
- 5 10. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-9, и один или больше фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей.
- 10 11. Способ лечения пациента, имеющего болезнь, характеризующуюся отложением А β , включающий введение указанному пациенту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-9.
- 15 12. Способ лечения пациента, имеющего патологию, выбранную из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающий введение указанному пациенту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-9.
- 20 13. Способ лечения пациента, имеющего патологию, выбранную из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение эффективного количества антитела по любому из пп. 1-9.
- 25 14. Способ лечения пациента, имеющего патологию, выбранную из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающий введение указанному пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 10.
- 30 15. Способ лечения пациента, имеющего патологию, выбранную из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение указанному пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 10.
16. Способ замедления снижения когнитивных функций у пациента, у которого диагностировали патологию, выбранную из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии,

- включающий введение указанному пациенту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-9.
- 5 17. Способ замедления снижения когнитивных функций у пациента, у которого диагностировали патологию, выбранную из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение указанному пациенту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-9.
- 10 18. Способ замедления снижения когнитивных функций у пациента, у которого диагностировали патологию, выбранную из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающий введение указанному пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 10.
- 15 19. Способ замедления снижения когнитивных функций у пациента, у которого диагностировали патологию, выбранную из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD, включающий введение указанному пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 10.
- 20 20. Антитело по любому из пп. 1-9 для применения в терапии.
- 20 21. Антитело по любому из пп. 1-9 для применения в лечении болезни, характеризующейся отложением A β .
- 25 22. Антитело по любому из пп. 1-9 для применения в лечении патологии, выбранной из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
- 25 23. Антитело по любому из пп. 1-9 для применения в лечении патологии, выбранной из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD.
- 30 24. Антитело по любому из пп. 1-9 для применения в замедлении снижения когнитивных функций у пациента, у которого диагностировали патологию, выбранную из клинической или

доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.

- 5 25. Антитело по любому из пп. 1-9 для применения в замедлении снижения когнитивных функций у пациента, у которого диагностировали патологию, выбранную из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD.
- 10 26. Применение антитела по любому из пп. 1-9 в изготовлении лекарственного средства для лечения болезни, характеризующейся отложением A β .
27. Применение антитела по любому из пп. 1-9 в изготовлении лекарственного средства для лечения патологии, выбранной из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
- 15 28. Применение антитела по любому из пп. 1-9 в изготовлении лекарственного средства для лечения патологии, выбранной из продромальной AD, легкой AD, умеренной AD и тяжелой AD.