

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034911**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.06

(21) Номер заявки
201891202

(22) Дата подачи заявки
2016.11.23

(51) Int. Cl. **A61K 35/74** (2015.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИЛИ АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ШТАММ EUBACTERIUM CONTORTUM

(31) **1520638.6**

(32) **2015.11.23**

(33) **GB**

(43) **2018.08.31**

(86) **PCT/GB2016/053677**

(87) **WO 2017/089795 2017.06.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
4Д ФАРМА РИСЁРЧ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
**Малдер Имке Элизабет, Холт Эми
Бет, Маккласки Синин Мари, Леннон
Грейни Клэр, Ахмед Суад (GB)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) KANAUCHI ET AL.: "Eubacterium limosum (probiotic) and its metabolites..", GASTROENTEROLOGY, vol. 128, no. ISSUE, 2005, page A281, XP009193489, the whole document

Osamu Kanauchi ET AL.: "Eubacterium limosum ameliorates experimental colitis and metabolite of microbe attenuates colonic inflammatory action with increase of mucosal integrity INTRODUCTION", China World J Gastroenterol February, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 1071-1077, XP55252438, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.wjgnet.com/esps/DownloadFile.aspx?Type=Digital&SubType=1&DOI=10.3748/wjg.v12.i7.1071&FilePath=Pub10.3748v12i7WJG-12-1071.pdf>, the whole document

WO-A1-2016019506

CN-B-102940652

SHANTHADEVI UDAYAPPAN ET AL.: "Oral treatment with Eubacterium hallii improves

insulin sensitivity in db/db mice", NPJ BIOFILMS AND MICROBIOMES, vol. 2, 6 July 2016 (2016-07-06), page 16009, XP055345626, ISSN: 2055-5008, DOI: 10.1038/npjbiofilms.2016.9, the whole document

S.D. UDAYAPPAN ET AL.: "PS4-5. Administration of Eubacterium hallii improves insulin sensitivity and degree of liversteatosis in male db/db mice", NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR DIABETOLOGIE, vol. 11, no. 4, 23 November 2013 (2013-11-23), pages 145-145, XP055345655, ISSN: 1567-2743, DOI: 10.1007/s12467-013-0083-x, the whole document

ATARASHI KOJI ET AL.: "Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells", CELL, vol. 163, no. 2, 8 October 2015 (2015-10-08), pages 367-380, XP029296680, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2015.08.058, the whole document

A. J. Severijnen ET AL.: "Chronic arthritis induced in rats by cell wall fragments of Eubacterium species from the human intestinal flora", Infection and Immunity, 1 February 1990 (1990-02-01), pages 523-528, XP055345601, UNITED STATES Retrieved from the Internet: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC258488/pdf/iai00050-0253.pdf>, the whole document

CN-A-101590081

US-A1-2008069861

A. SCHWIERTZ ET AL.: "Quantification of Different Eubacterium spp. in Human Fecal Samples with Species-Specific 16S rRNA-Targeted Oligonucleotide Probes", APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, vol. 66, no. 1, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 375-382, XP55345591, US ISSN: 0099-2240, DOI: 10.1128/AEM.66.1.375-382.2000, the whole document

(57) Изобретение относится к композициям для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния, содержащим бактериальный штамм Eubacterium contortum, такой как штамм NCIMB 42689. Также изобретение относится к вакцине и пищевому продукту для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния, содержащим заявленную композицию.

034911 B1

034911 B1

Область техники

Данное изобретение относится к области композиций, содержащих бактериальные штаммы, выделенные из пищеварительного тракта млекопитающих, и применению таких композиций для лечения заболеваний.

Уровень техники

Кишечник человека считается стерильным внутриутробно, но сразу после рождения подвергается воздействию большого количества микроорганизмов матери и окружающей среды. После этого наступает динамический период колонизации и последовательной смены микроорганизмов, на который влияют такие факторы, как способ родоразрешения, окружающая среда, диета и генотип хозяина, все из которых влияют на состав микробиоты кишечника, особенно в раннем возрасте. Впоследствии микробиота стабилизируется и приобретает характеристики взрослого человека [i]. Микробиота кишечника человека содержит более 500-1000 различных фило типов, относящихся, по существу, к двум основным бактериальным группам: бактероидетам (*Bacteroidetes*) и фирмикутам (*Firmicutes*) [ii]. В результате эффективных симбиотических взаимосвязей, возникающих вследствие бактериальной колонизации кишечника человека, наблюдается широкий спектр метаболических, структурных, защитных и других полезных функций. Повышенная метаболическая активность колонизированного кишечника обеспечивает иного рода расщепление неперевариваемых компонентов диеты иного рода с выделением продуктов жизнедеятельности, обеспечивающих важный источник питательных веществ для хозяина. Точно так же иммунологическая значимость микробиоты кишечника хорошо известна и приведена в качестве примера у безмикробных животных с нарушенной иммунной системой, которая функционально восстанавливается после введения комменсальных бактерий [i-5].

Существенные изменения в составе микробиоты были зарегистрированы при нарушении желудочно-кишечного тракта, таких как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Например, уровни кластера XIVa бактерий *Clostridium* у пациентов с ВЗК снижаются, в то время как количество *E. coli* повышается, что говорит о сдвиге баланса симбионтов и патобионов в кишечнике [iv-9]. Примечательно, что этот микробный дисбиоз также ассоциирован с дисбалансом в популяциях эффекторных Т-клеток.

Принимая во внимание потенциальный положительный эффект, который могут проявлять определенные бактериальные штаммы в кишечнике животных, были предложены различные штаммы для лечения многих заболеваний (см., например, [10-13]). Кроме того, некоторые штаммы, включая в основном штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, были предложены для применения при лечении различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, которые непосредственно не связаны с кишечником (см. обзорные статьи [14] и [15]). Однако остается не в полной мере охарактеризована взаимосвязь между различными заболеваниями и различными бактериальными штаммами, а также точные эффекты конкретных бактериальных штаммов на кишечник, как на системном уровне, так и на какие-либо конкретные виды заболеваний.

Установлено, что фрагменты клеточной стенки из *Streptococcus pyogenes*, *Lactobacillus casei* и различных штаммов *Eubacterium*, в том числе *E. contortum*, обуславливают развитие хронического полиартрита и воспаления суставов (см. [16]).

Поэтому, в данной области техники существует необходимость в разработке новых способов лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Существует также необходимость в более детальном изучении потенциальных эффектов бактерий кишечника с целью дальнейшей разработки новых способов лечения с применением бактерий кишечника.

Краткое описание сущности изобретения

Авторы разработали новые способы лечения и профилактики воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В частности, авторы разработали новые способы лечения и профилактики заболеваний и патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем. В частности, изобретатели определили, что бактериальные штаммы из рода *Eubacterium* могут быть эффективными для лечения и профилактики заболеваний и патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем. Как описано в примерах, пероральное введение композиций, включающих *Eubacterium contortum* может уменьшить тяжесть воспалительного ответа, включая воспалительный ответ Th17, в мышечных моделях увеита.

Поэтому в первом варианте реализации изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, для применения в способе лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, опосредованного IL-17 или Th17-путем. Изобретатели установили, что лечение бактериальными штаммами этого вида может обеспечить клинические преимущества в мышечных моделях воспалительных и аутоиммунных заболеваний, опосредованных IL-17 и Th17-путем, может снизить уровни цитокинов, которые являются частью пути Th17, включая IL-17, и может ослабить воспалительный ответ Th17.

В конкретных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, для применения в способе лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из увеита; рака, такого как рак молочной железы, рак легких, рак печени, рак толстой кишки или рак яичников; рассеянного склероза; артрита, такого как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориазический артрит или ювенильный идиопатический артрит.

тический артрит; нейромиелиита зрительного нерва (болезнь Девика); анкилозирующего спондилоартрита; спондилоартрита; псориаза; системной красной волчанки; воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона или язвенный колит; глютеиновой болезни; астмы, например аллергической астмы или нейтрофильной астмы; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склерита; васкулита; болезни Бехчета; атеросклероза; атопического дерматита; эмфиземы; периодонтита; аллергического ринита; и отторжения аллотрансплантата. Эффект, продемонстрированный бактериальными штаммами из рода *Eubacterium* на воспалительный ответ Th17 и на заболевания, опосредованные IL-17 и Th17-путем, может обеспечить терапевтические преимущества при других заболеваниях и патологических состояниях, опосредованных IL-17 и Th17-путем, таких как перечисленные выше.

В особенно предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, для применения в способе лечения или профилактики увеита, такого как задний увеит. Авторы изобретения определили, что лечение с применением штаммов *Eubacterium* может снизить частоту возникновения и тяжесть заболевания в мышинной модели увеита и может предотвратить или уменьшить поражение сетчатки. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм вида *Eubacterium contortum*, для применения при лечении увеита. Композиции, содержащие *Eubacterium contortum*, могут быть особенно эффективными при лечении увеита.

В других предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, для применения в способе лечения или профилактики астмы, такой как нейтрофильная астма или аллергическая астма. Лечение с применением штаммов *Eubacterium* может снизить уровень поступления нейтрофилов и эозинофилов в легкие, что может способствовать лечению или профилактике астмы. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция предназначена для применения в способе лечения или профилактики нейтрофильной астмы или эозинофильной астмы. Композиции по данному изобретению могут быть особенно эффективными для лечения или профилактики нейтрофильной астмы и эозинофильной астмы. Фактически, в некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция предназначена для применения в способе снижения уровня нейтрофильного воспалительного ответа при лечении или профилактике астмы, или композиция предназначена для применения в способе снижения уровня эозинофильного воспалительного ответа при лечении или профилактике астмы. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм вида *Eubacterium contortum* для применения при лечении астмы и, в частности, эозинофильной или аллергической астмы. Также *Eubacterium contortum* может оказывать особенно выраженный эффект на нейтрофилы в моделях астмы, при этом лечение с применением *Eubacterium contortum* может быть особенно эффективным для лечения нейтрофильной астмы.

В других предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, для применения в способе лечения или профилактики ревматоидного артрита. Лечение с применением штаммов *Eubacterium* может обеспечить клиническую эффективность в мышинной модели ревматоидного артрита и уменьшить припухлость суставов. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм вида *Eubacterium contortum*, для применения при лечении ревматоидного артрита. Композиции, содержащие *Eubacterium contortum*, могут быть особенно эффективными при лечении ревматоидного артрита.

В других предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, для применения в способе лечения или профилактики рассеянного склероза. Лечение с применением штаммов *Eubacterium* может снизить частоту возникновения и тяжесть заболевания в мышинной модели рассеянного склероза. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм вида *Eubacterium contortum*, для применения при лечении рассеянного склероза. Композиции, содержащие *Eubacterium contortum*, могут быть особенно эффективными при лечении рассеянного склероза.

В других предпочтительных вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, для применения в способе лечения или профилактики рака, такого как рак молочной железы, легких или печени. Композиции, содержащие бактериальный штамм рода *Eubacterium*, могут уменьшить рост опухоли в мышинных моделях рака молочной железы, легких и печени. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция предназначена для применения в способе уменьшения размера опухоли или предотвращения роста опухоли при лечении рака. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм вида *Eubacterium contortum*, для применения при лечении рака.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция предназначена для применения в способе снижения продукции IL-17 или снижения дифференцировки клеток Th17 при лечении или профилактике заболевания или патологического состояния, опосредованного IL-17 или Th17-путем. В частности, композиции по данному изобретению можно применять для снижения продукции IL-17 или снижения дифференцировки клеток Th17 при лечении или профилактике астмы, ревматоидного артрита,

рассеянного склероза, увеита или рака. Предпочтительно, в данном изобретении предлагаются композиции, содержащие бактериальный штамм рода *Eubacterium contortum*, для применения с целью снижения продукции IL-17 или снижения дифференцировки клеток Th17 при лечении или профилактике астмы, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, увеита или рака.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция предназначена для применения у пациента с повышенными уровнями IL-17 или клеток Th17. Эффект, продемонстрированный штаммами *Eubacterium*, при увеитах, которые сильно ассоциированы с воспалительным ответом Th17, означает, что штаммы *Eubacterium* могут быть особенно полезны для таких пациентов.

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции представляет собой *Eubacterium contortum*. Также можно применять близкородственные штаммы, такие как бактериальные штаммы, имеющие последовательность рРНК 16s, которая является по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичной последовательности рРНК 16s бактериального штамма *Eubacterium contortum*. Предпочтительно бактериальный штамм имеет последовательность рРНК 16s, которая является по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичной последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4. Предпочтительно последовательность является идентичной последовательности SEQ ID NO: 4. Предпочтительно бактериальный штамм для применения согласно данному изобретению имеет последовательность рРНК 16s, представленную последовательностью SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция по данному изобретению предназначена для перорального введения. Пероральное введение штаммов по данному изобретению может быть эффективным для лечения заболеваний и патологических состояний, опосредуемых IL-17 или Th17-путем. Кроме того, пероральное введение удобно для пациентов и медицинских работников, при этом оно позволяет осуществлять доставку и/или частично или полностью колонизировать кишечник.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция по данному изобретению содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция по данному изобретению содержит бактериальный штамм, который является лиофилизированным. Лиофилизация является эффективным и удобным способом получения стабильных композиций, которые позволяют осуществлять доставку бактерий.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается пищевой продукт, содержащий композицию, как описано выше.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вакцинальная композиция, содержащая композицию, как описано выше.

Кроме того, в данном изобретении предлагается способ лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, опосредованного IL-17 или Th17-путем, включающий введение композиции, содержащей бактериальный штамм рода *Eubacterium*.

При разработке вышеуказанного изобретения авторы идентифицировали и охарактеризовали бактериальный штамм, который особенно пригоден для применения в лечении. Показано, что штамм *Eubacterium contortum* по данному изобретению эффективен для лечения описанных в данном документе заболеваний, таких как увеит. Следовательно, в другом аспекте данного изобретения предлагается клетка штамма MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689), или ее производное. В данном изобретении также предлагаются композиции, содержащие такие клетки, или биологически чистые культуры таких клеток. В данном изобретении также предлагается клетка штамма MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированная под номером доступа NCIMB 42689), или ее производное для применения в лечении, в частности описанных в данном документе заболеваний.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Мышиная модель увеита - балльная оценка TEF1 в контрольной группе. Данные представлены как среднее \pm СОС.

Фиг. 2. Мышиная модель увеита - балльная оценка TEF1 в День 28. Данные представлены как среднее \pm СОС.

Подробное описание сущности изобретения

Бактериальные штаммы

Композиции по данному изобретению содержат бактериальный штамм рода *Eubacterium*. В примерах продемонстрировано, что бактерии этого рода пригодны для применения в лечении или профилактике увеита, а также других заболеваний и патологических состояний, опосредуемых IL-17 или Th17-путем. Предпочтительные бактериальные штаммы относятся к видам *Eubacterium contortum*.

В данном изобретении предлагается *Eubacterium*, например, *Eubacterium contortum*, для терапевтического применения, например, для применения в лечении или профилактике воспалительного и/или аутоиммунного заболевания. Аналогичным образом, в данном изобретении предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium*, например, *Eubacterium contortum*, для терапевтиче-

ского применения, например, для применения в лечении или профилактике воспалительного и/или аутоиммунного заболевания. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению содержат *Eubacterium*, например *Eubacterium contortum*, и не содержат каких-либо других родов бактерий. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению содержат один вид *Eubacterium*, например *Eubacterium contortum*, и не содержат каких-либо других видов бактерий. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению содержат один штамм *Eubacterium*, например *Eubacterium contortum*, и не содержат каких-либо других штаммов бактерий.

Примеры видов *Eubacterium* для применения в данном изобретении включают *Eubacterium contortum*, *Eubacterium fissicatena*, *Eubacterium limosum*, *Eubacterium rectale*, а также *Eubacterium aerofaciens*. *Eubacterium* представляют собой грамположительные, облигатно анаэробные, не образующие спор палочки, которые не производят пропионовой кислоты или молочной кислоты в качестве основного кислотного продукта [17]. Типовый штамм *Eubacterium contortum* представляет собой ATCC 25540=DSM 3982 [17]. Номера доступа в GenBank для последовательности генов рПНК 16S для штамма *Eubacterium contortum* DSM 3982 следующие: FR749945, FR749946 и L34615 (описанные в данном документе как SEQ ID NO: 1-3). Типовые штаммы *Eubacterium contortum* описаны в публикации [17].

В некоторых вариантах реализации данного изобретения виды *Eubacterium* для применения в изобретении не являются видом *Eubacterium ventriosum*. В некоторых вариантах реализации данного изобретения виды *Eubacterium* для применения в изобретении не являются видом *Eubacterium eligens*. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция для применения в изобретении не содержит *Eubacterium ventriosum*. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция для применения в изобретении не содержит *Eubacterium eligens*.

Eubacterium contortum бактерия, проанализированная в примерах, упоминается в данном документе как штамм MRX050. Последовательность рПНК 16S для анализируемого штамма MRX050 представлена в SEQ ID NO: 4. Штамм MRX050 был депонирован в международном депозитарном учреждении NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Абердин, AB21 9YA, Шотландия) компанией 4D Pharma Research Ltd. (Life Innovation Building, Абердин, AB25 2ZS, Шотландия) 15 ноября 2016 г. с присвоением номера доступа NCIMB 42689. Термины "MRX050" и "MRx0050" применяются в данном документе взаимозаменяемо.

Ожидается также, что бактериальные штаммы, являющиеся близкородственными со штаммом, проанализированным в примерах, будут эффективны для лечения или профилактики увеита и заболеваний и патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем. В некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальные штаммы по данному изобретению имеют последовательность рПНК 16s, которая является по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичной последовательности рПНК 16s бактериального штамма *Eubacterium contortum*. Предпочтительно бактериальный штамм для применения согласно данному изобретению имеет последовательность рПНК 16s, которая является по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичной последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4. Предпочтительно последовательность является идентичной последовательности SEQ ID NO: 4. Предпочтительно бактериальный штамм для применения согласно данному изобретению имеет последовательность рПНК 16s, представленную последовательностью SEQ ID NO: 4.

Предполагается, что бактериальные штаммы, которые являются биотипами штаммов MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) и ATCC 25540, также эффективны для лечения или профилактики увеитов и заболеваний и патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем. Биотип представляет собой близкородственный штамм, который имеет аналогичные или очень похожие физиологические и биохимические характеристики.

Штаммы, которые являются биотипами штаммов MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540, и которые пригодны для применения в данном изобретении, можно идентифицировать путем секвенирования других нуклеотидных последовательностей для штаммов MRX050 (в частности MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540. Например, по существу весь геном можно секвенировать, а штамм биотипа для применения в данном изобретении может характеризоваться по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичностью последовательности по меньшей мере на участке, составляющем 80% целого генома (например, по меньшей мере 85, 90, 95 или 99% или по всей длине целого генома). Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения штамм биотипа характеризуется по меньшей мере 98% идентичностью последовательности по меньшей мере на участке, составляющем 98% его генома, или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности на участке, составляющем 99% его генома. Другие пригодные последовательности для применения при идентификации штаммов биотипов могут включать *hsp60* или повторяющиеся последовательности, такие как BOX, ERIC, (GTG)₅, или REP или [18]. Штаммы биотипов могут иметь последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичностью последовательности с соответствующей последовательностью штаммов MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540. В некоторых вариантах реализации данного изобретения штамм биотипа имеет последователь-

ность, характеризующуюся по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичностью последовательности с соответствующей последовательностью штамма MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689, и содержит последовательность рПНК 16S, которая по меньшей мере на 99% идентична (например, по меньшей мере на 99,5 или по меньшей мере на 99,9% идентична) с последовательностью SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах реализации данного изобретения штамм биотипа имеет последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% идентичностью последовательности с соответствующей последовательностью штамма MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689, и имеет последовательность рПНК 16S SEQ ID NO: 4.

В альтернативном варианте штаммы, которые являются биотипами штаммов MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540 и которые пригодны для применения в данном изобретении, могут быть идентифицированы с применением штаммов MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540 и анализа рестрикционных фрагментов и/или ПЦР-анализа, например, с применением полиморфизма длины флуоресцентных амплифицированных фрагментов (FAFLP) и (rep)ПЦР повторных ДНК-фрагментов методом генетических "отпечатков пальцев" или профилирования белка или частичного секвенирования 16S или 23s рДНК. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения такие методы можно применять для идентификации других штаммов *Eubacterium contortum*.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения штаммы, которые являются биотипами штаммов MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540 и пригодны для применения в данном изобретении, представляют собой штаммы, которые обеспечивают такой же профиль, что и штаммы MRX050 (в частности, MRX050, депонированный под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540, полученные при рестрикционном анализе амплифицированной рибосомальной ДНК (ARDRA), например, при применении рестрикционного фермента Sau3AI (типовые способы и рекомендации см., например, [19]). В альтернативном варианте штаммы биотипа идентифицируют как штаммы, которые имеют такие же профили углеводной ферментации, что и штаммы MRX050 (в частности, MRX050, депонированный под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540.

Другие штаммы *Eubacterium contortum*, которые являются пригодными для применения в композициях и способах по данному изобретению, такие как биотипы штаммов MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540, можно идентифицировать с помощью любого пригодного способа или стратегии, включая анализы, описанные в примерах. Например, штаммы для применения в данном изобретении можно идентифицировать путем культивирования в анаэробной YCFA и/или введения бактерий в мышиную модель артрита, индуцированного коллагеном типа II, с последующей оценкой уровней цитокинов. В частности, для применения в данном изобретении могут быть пригодны бактериальные штаммы, которые имеют сходные профили роста, метаболический тип и/или поверхностные антигены со штаммами MRX050 (в частности, MRX050, депонированным под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540. Пригодный штамм будет иметь сопоставимую иммуномодулирующую активность со штаммами MRX050 (в частности, MRX050, депонированным под номером доступа NCIMB 42689) или ATCC 25540. В частности, штамм биотипа будет оказывать эффекты на модели увеита, сопоставимые с эффектами, продемонстрированными в примерах, которые можно идентифицировать с применением протоколов культивирования и введения, описанных в примерах.

Особенно предпочтительным штаммом по данному изобретению является штамм MRX050 (в частности, MRX050, депонированный под номером доступа NCIMB 42689). Этот типовой штамм был проанализирован в примерах, при этом продемонстрирована его эффективность при лечении заболеваний. Следовательно, в данном изобретении предлагается клетка, например выделенная клетка, штамма MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689), или ее производное. В данном изобретении также предлагается композиция, содержащая клетку штамма MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689), или ее производное. В данном изобретении также предлагается биологически чистая культура штамма MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689). В данном изобретении также предлагается клетка штамма MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689), или ее производное для применения в лечении, в частности, описанных в данном документе заболеваний. Производное от штамма MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689) может быть дочерним штаммом (потомством) или штаммом, культивированным (субклонированным) из оригинала.

Производное штамма по данному изобретению можно модифицировать, например, на генетическом уровне, без удаления биологической активности. В частности, производный штамм по данному изобретению является терапевтически активным.

Производный штамм будет иметь сопоставимую иммуномодулирующую активность со штаммом MRX050 *Eubacterium contortum* (в частности, MRX050, депонированным под номером доступа NCIMB 42689). В частности, производный штамм будет оказывать эффекты на модели увеита, сопоставимые с

эффектами, продемонстрированными в примерах, которые можно идентифицировать с применением протоколов культивирования и введения, описанных в примерах. Производное от штамма MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689), обычно представляет собой биотип штамма MRX050 (в частности, MRX050, депонированного под номером доступа NCIMB 42689).

Ссылки на клетки штамма MRX050 *Eubacterium contortum* охватывают любые клетки, которые обладают теми же характеристиками безопасности и терапевтической эффективности, что и штамм MRX050, при этом такие клетки охватываются настоящим изобретением. Ссылка на штамм MRX050, депонированный под номером доступа NCIMB 42689, относится только к депонированному штамму MRX050.

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения бактериальные штаммы в композициях по данному изобретению являются жизнеспособными и могут частично или полностью колонизировать кишечник.

Терапевтическое применение

Как продемонстрировано в примерах, бактериальные композиции по данному изобретению эффективны для уменьшения воспалительного ответа Th17. В частности, лечение с применением композиций по данному изобретению обеспечивает клиническое улучшение в животных моделях патологических состояний, опосредованных IL-17 и Th17-путем, и может обеспечивать снижение уровней IL-17A и других цитокинов пути Th17. Поэтому композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения или профилактики воспалительных и аутоиммунных заболеваний и, в частности заболеваний или патологических состояний, опосредованных IL-17. В частности, композиции по данному изобретению могут быть пригодны для уменьшения или предотвращения повышения уровня воспалительного ответа IL-17.

Клетки Th17 представляют собой подмножество клеток Т-хелперов, которые продуцируют, например, IL-17A, IL17-F, IL-21 и IL-22. Дифференцировка клеток Th17 и экспрессия IL-17 может индуцироваться посредством IL-23. Эти и другие цитокины образуют важные части пути Th17, который является хорошо известным сигнальным путем воспаления, который способствует развитию и обуславливает ряд воспалительных и аутоиммунных заболеваний (как описано, например, [20-25]). Заболевания, при которых путь Th17 является активированным, называются заболеваниями, опосредуемыми Th17-путем. Патологические процессы при заболеваниях, опосредуемых Th17-путем, можно ослабить или смягчить путем подавления пути Th17, что может быть достигнуто посредством уменьшения дифференцировки клеток Th17 или снижения их активности или снижения уровня цитокинов пути Th17. Заболевания, опосредуемые Th17-путем, могут характеризоваться повышенными уровнями цитокинов, продуцируемых клетками Th17, такими как IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-9 (см. обзор [26]). Заболевания, опосредуемые Th17-путем, могут характеризоваться повышенной экспрессией генов, связанных с Th-17, таких как Stat3 или IL-23R. Заболевания, опосредуемые Th17-путем, могут быть ассоциированы с повышенными уровнями клеток Th17.

IL-17 представляет собой провоспалительный цитокин, который играет роль в патогенезе некоторых воспалительных и аутоиммунных заболеваний и патологических состояний. В данном контексте термин "IL-17" может относиться к любому представителю семейства IL-17, включая IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F. IL-17-опосредованные заболевания и патологические состояния характеризуются высокой экспрессией IL-17 и/или накоплением или присутствием IL-17-позитивных клеток в ткани, пораженной этим заболеванием или патологическим состоянием. Аналогично, IL-17-опосредованные заболевания и патологические состояния являются заболеваниями и патологическими состояниями, которые усугубляются при высоких уровнях IL-17 или повышении уровней IL-17, и которые смягчаются при низких уровнях IL-17 или снижении уровней IL-17. Воспалительный ответ IL-17 может быть локальным или системным.

Примеры заболеваний и патологических состояний, которые могут быть опосредованы IL-17 или Th17-путем, включают увеит; рак, такой как рак молочной железы, рак легких, рак печени, рак толстой кишки или рак яичников; рассеянный склероз; артрит, такой как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит или ювенильный идиопатический артрит; нейромиелит зрительного нерва (болезнь Девика); анкилозирующий спондилоартрит; спондилоартрит; псориаз; системную красную волчанку; воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона или язвенный колит; глютеиновую болезнь; астму, например, аллергическую астму или нейтрофильную астму; хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ); склерит; васкулит; болезнь Бехчета; атеросклероз; атопический дерматит; эмфизему; периодонтит; аллергический ринит; и отторжение аллотрансплантата. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению применяются для лечения или профилактики одного или более из этих патологических состояний или заболеваний. В дополнительных предпочтительных вариантах реализации данного изобретения указанные патологические состояния или заболевания опосредованы IL-17 или Th17-путем. В некоторых вариантах реализации данного изобретения заболевание или патологическое состояние, пролеченное согласно данному изобретению, не является колоректальным раком и/или колитом.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения в патогенез указанного заболевания или

патологического состояния вовлечен кишечник. В некоторых вариантах реализации данного изобретения в патогенез указанного заболевания или патологического состояния не вовлечен кишечник. В некоторых вариантах реализации данного изобретения патологические процессы при указанном заболевании или патологическом состоянии не локализируются в кишечнике. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечебное или профилактическое воздействие осуществляют в месте, отличном от кишечника. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечебное или профилактическое воздействие осуществляют в кишечнике, а также в месте, отличном от кишечника. В некоторых вариантах реализации данного изобретения заболевание или патологическое состояние является системным.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения в способе снижения продукции IL-17 или снижения дифференцировки клеток Th17 при лечении или профилактике заболевания или патологического состояния, опосредованного IL-17 или Th17-путем. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания, при этом указанное лечение или профилактика достигается путем снижения или предотвращения повышения воспалительного ответа Th17. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для лечения пациента с воспалительным или аутоиммунным заболеванием, при этом у пациента определяются повышенные уровни IL-17 или повышенные уровни клеток Th17 или проявляется воспалительный ответ Th17. В некоторых вариантах реализации данного изобретения у пациента может быть диагностировано хроническое воспалительное или аутоиммунное заболевание или патологическое состояние, или композиция по данному изобретению может применяться для профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или патологического состояния, развивающегося в хроническое воспалительное или аутоиммунное заболевание или патологическое состояние. В некоторых вариантах реализации данного изобретения заболевание или патологическое состояние может не отвечать на лечение ингибиторами TNF- α . Эти варианты реализации изобретения могут применяться к любому из конкретных заболеваний или патологических состояний, перечисленных в предыдущем абзаце.

IL-17 и путь Th17 часто ассоциируются с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, поэтому композиции по данному изобретению могут быть особенно пригодны для лечения или профилактики хронических заболеваний или патологических состояний, перечисленных выше. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения у пациентов с хроническим заболеванием. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения с целью профилактики развития хронического заболевания.

Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения заболеваний и патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем, и для регуляции воспалительного ответа Th17, поэтому композиции по данному изобретению могут быть особенно пригодны для лечения или профилактики хронических заболеваний, лечения или профилактики заболеваний у пациентов, которые не ответили на другие виды терапии (например, лечение ингибиторами TNF- α), и/или лечения или предотвращения поражения тканей и развития симптомов, ассоциированных с IL-17 и клетками Th17. Например, IL-17, как известно, активирует разрушение матрикса в хрящевой и костной ткани, при этом IL-17 оказывает ингибирующее действие на продукцию матрикса в хондроцитах и остеобластах, поэтому композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения или предотвращения эрозии костей или поражения хрящей.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению обеспечивает снижение или предотвращает повышение уровней IL-17, в частности уровней IL-17A. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению обеспечивает снижение или предотвращает повышение уровней TNF α , IFN- γ или IL-6. Такое снижение или предотвращение повышения уровней этих цитокинов может быть полезным для лечения или профилактики воспалительных и аутоиммунных заболеваний и патологических состояний, в частности тех, которые опосредованы IL-17 или Th17-путем.

Увеит

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике увеита. Примеры демонстрируют, что с помощью композиций по данному изобретению достигают снижения частоты возникновения и тяжести заболевания на модели увеита животных, следовательно, композиции могут быть пригодны для лечения или профилактики увеита. Увеит представляет собой воспаление сосудистой оболочки и может привести к разрушению ткани сетчатки. Увеит может проявляться в разных анатомических формах (передней, промежуточной, задней или диффузной) и являться результатом различных, но связанных причин, в том числе системных аутоиммунных нарушений. IL-17 и путь Th17 системно участвуют в патогенезе увеита, поэтому эффективность композиций по данному изобретению для лечения увеита свидетельствует о том, что композиции по данному изобретению могут быть особенно эффективными для лечения и профилактики заболеваний и патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем. В литературе [27-

34] описывают повышенные сывороточные уровни интерлейкина-17А у пациентов с увеитом, специфическую ассоциацию генетических вариантов IL17A с панuveитом, роль Th17-ассоциированных цитокинов в патогенезе экспериментального аутоиммунного увеита, дисбаланс между клетками Th17 и регуляторными Т-клетками при монофазном экспериментальном аутоиммунном увеите, повышение регуляции IL-17A у пациентов с увеитом и активной болезнью Адамантиадес-Бехчета и активной болезнью Фогта-Коянаги-Харада (VKH), лечение неинфекционного увеита секукинумабом (антитело анти-IL-17A) и Th17 в глазу, пораженном увеитом.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения увеит представляет собой задний увеит. Задний увеит характеризуется в первую очередь воспалением сетчатки и сосудистой оболочки, при этом примеры демонстрируют, что композиции по данному изобретению могут быть эффективными для уменьшения воспаления и поражения сетчатки.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к уменьшению поражения сетчатки. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения или предотвращения поражения сетчатки при лечении увеита. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения в лечении пациентов с тяжелым увеитом, которые подвержены риску поражения сетчатки. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к уменьшению воспаления диска зрительного нерва. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения или предотвращения воспаления диска зрительного нерва. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к уменьшению инфильтрации тканей сетчатки воспалительными клетками. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения инфильтрации тканей сетчатки воспалительными клетками. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к сохранению или улучшению зрения. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью сохранения или улучшения зрения.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения с целью лечения или профилактики увеита, ассоциированного с неинфекционным или аутоиммунным заболеванием, таким как болезнь Бехчета, болезнь Крона, гетерохромный иридоциклит Фукса, гранулематоз с полиангиитом, HLA-B27-связанный увеит, ювенильный идиопатический артрит, саркоидоз, спондилоартрит, мигрирующая офтальмия, тубулоинтерстициальный нефрит и синдром увеита или синдром Фогта-Коянаги-Харада. Продемонстрировано, что IL-17A участвует в патогенезе, например, болезни Бехчета и болезни Фогта-Коянаги-Харада.

Термин "лечение" или "профилактика" увеита может относиться, например, к уменьшению тяжести симптомов или профилактике рецидива.

Рак

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике рака. IL-17 и путь Th17 играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака, поэтому композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения или профилактики рака.

Хотя роли IL-17 и клеток Th17 при раке не полностью изучены, известны многочисленные протуморозные эффекты IL-17 и клеток Th17. Например, клетки Th17 и IL-17 могут способствовать ангиогенезу, усиливать пролиферацию, повышать выживаемость опухолевых клеток и активировать опухоль-промотирующие факторы транскрипции [35-37].

В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к уменьшению размера опухоли или уменьшению роста опухоли. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения размера опухоли или уменьшения роста опухоли. Композиции по данному изобретению могут быть эффективным для уменьшения размера или роста опухоли. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения у пациентов с солидными опухолями. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения или предотвращения ангиогенеза при лечении рака. IL-17 и клетки Th17 играют ключевую роль в ангиогенезе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью предотвращения метастазирования.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике рака молочной железы. Композиции по данному изобретению могут быть эффективными для лечения рака молочной железы, а IL-17 и клетки Th17 играют важную роль при раке молочной железы [38]. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения

размера опухоли, уменьшения роста опухоли или уменьшения ангиогенеза при лечении рака молочной железы. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения рак представляет собой карциному молочной железы. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения рак представляет собой рак молочной железы IV стадии.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике рака легких. Композиции по данному изобретению могут быть эффективными для лечения рака легких, а IL-17 и клетки Th17 играют важную роль при раке легких [v]. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения размера опухоли, уменьшения роста опухоли или уменьшения ангиогенеза при лечении рака легких. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения рак представляет собой карциному легких.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике рака легких. Композиции по данному изобретению могут быть эффективными для лечения рака печени, а IL-17 и клетки Th17 играют важную роль при раке печени [40]. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения размера опухоли, уменьшения роста опухоли или уменьшения ангиогенеза при лечении рака печени. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения рак представляет собой гепатому (гепатоцеллюлярную карциному).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике карциномы. Композиции по данному изобретению могут быть особенно эффективными для лечения карциномы. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике неиммуногенного рака. Композиции по данному изобретению могут быть эффективным для лечения неиммуногенных раков.

В других вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью лечения или профилактики острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, базально-клеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, опухоли кости, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы, глиомы головного мозга, опухоли головного мозга, астроцитомы мозжечка, астроцитомы головного мозга/злокачественной глиомы, эпендимомы, медуллобластомы, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, рака молочной железы, аденомы/карциноидов бронхов, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, рака шейки матки, хронического лимфолейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронических миелолифоидных нарушений, рака толстой кишки, Т-клеточной лимфомы кожи, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, саркомы Юинга, внутриглазной меланомы, ретинобластомы, рака желчного пузыря, рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (СПЖКТ), эмбрионально-клеточной опухоли, глиомы, опухоли зрительного нерва и гипоталамуса у детей, лимфомы Ходжкина, меланомы, карциномы островковых клеток, саркомы Капоши, почечно-клеточного рака, рака гортани, лейкозов, лимфом, мезотелиомы, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, орофарингеального рака, остеосаркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака паращитовидной железы, рака глотки, аденомы гипофиза, неоплазии плазматических клеток, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, ретинобластомы, саркомы, рака яичек, рака щитовидной железы или рака матки.

Композиции по данному изобретению могут быть особенно эффективными при применении в комбинации с другими терапевтическими агентами. Иммуномодулирующее влияние композиций по данному изобретению может быть эффективным в комбинации с более прямыми противораковыми агентами. Поэтому в некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая бактериальный штамм рода *Eubacterium* и противораковый агент. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения противораковый агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки, таргетную иммунотерапию антителами, терапию CAR-T-клетками, онколитический вирус или цитостатический препарат. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиция содержит противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из следующих препаратов: Ервой (ипилимумаб, BMS); Кейтруда (пембролизумаб, Merck); Опдиво (ниволумаб, BMS); MEDI4736 (AZ/MedImmune); MPDL32 80A (Roche/Genentech); Трелелимумаб (AZ/MedImmune); CT-011 (пидилизумаб, CureTech); BMS-986015 (лирилумаб, BMS); MEDI0680 (AZ/MedImmune); MSB-0010718C (Merck); PF-05082566 (Pfizer); MEDI6469 (AZ/MedImmune); BMS-986016 (BMS); BMS-663513 (урелумаб, BMS); IMP321 (Prima Biomed); LAG525 (Novartis); ARGX-110 (arGEN-X); PF-05082466 (Pfizer); CDX-1127 (варлилумаб; CellDex Therapeutics); TRX-518 (GITR Inc.); MK-4166 (Merck); JTX-2011 (Jounce Therapeutics); ARGX-115 (arGEN-X); NLG-9189 (индоксимод, NewLink Genetics); INCB024360 (Incyte); IPH2201 (Innate Immunotherapeutics/AZ); NLG-919 (NewLink Genetics); анти-ВИСТА (JnJ); Эпакадостат (INCB24360, Incyte); F001287 (Flexus/BMS); CP 870893 (Университет штата Пенсильвания); MGA271 (Macrogenix); Эмактузумаб (Roche/Genentech); Галинисертиб (Eli Lilly); Улокуплумаб (BMS); BKT140/BL8040 (Biokine Therapeutics); Бавитуксимаб (Peregrine Pharmaceuticals); CC 90002 (Celgene);

852A (Pfizer); VTX-2337 (VentiRx Pharmaceuticals); IMO-2055 (Hybridon, Idera Pharmaceuticals); LY2157299 (Eli Lilly); EW-7197 (Университет Ewha Women's, Корея); Вемурафениб (Plexxikon); Дабрафениб (Genentech/GSK); BMS-777607 (BMS); BLZ945 (Мемориальный противораковый центр Слоан-Кеттеринг); Унитуксин (динутуксимаб, United Therapeutics Corporation); Блинкито (блинатумомаб, Amgen); Цирамза (рамуцирумаб, Eli Lilly); Газива (обинутузумаб, Roche/Biogen); Кадсила (адо-трастузумаб эмтанзин, Roche/Genentech); Перьета (пертузумаб, Roche/Genentech); Адцетрис (брентуксимаб ведотин, Takeda/Millennium); Арзерра (офатумумаб, GSK); Вектибикс (панитумумаб, Amgen); Авастин (бевацизумаб, Roche/Genentech); Эрбитукс (цетуксимаб BMS/Merck); Бексар (тозитумумаб-1131, GSK); Зевалин (ибритумомаб тиуксетан, Biogen); Кампат (алемтузумаб, Bayer); Милотарг (гемтузумаб озогамидин, Pfizer); Герцептин (трастузумаб, Roche/Genentech); Ритуксан (ритуксимаб, Genentech/Biogen); волоцик-симаб (Abbvie); Энаватузумаб (Abbvie); АВТ-414 (Abbvie); Элутузумаб (Abbvie/BMS); ALX-0141 (Ablunx); Озарализумаб (Ablunx); Актимаб-С (Actinium); Актимаб-Р (Actinium); Милатузумаб-докс (Actinium); Эмаб-SN-38 (Actinix); Наптумонмаб эстафенатокс (Active Biotech); AFM13 (Affimed); AFM11 (Affimed); AGS-16C3F (Agensys); AGS-16M8F (Agensys); AGS-22ME (Agensys); AGS-15ME (Agensys); GS- 67E (Agensys); ALXN6000 (самализумаб, Alexion); ALT-836 (Altor Bioscience); ALT-801 (Altor Bioscience); ALT-803 (Altor Bioscience); AMG780 (Amgen); AMG 228 (Amgen); AMG820 (Amgen); AMG172 (Amgen); AMG595 (Amgen); AMG110 (Amgen); AMG232 (адекватумумаб, Amgen); AMG211 (Amgen/MedImmune); BAY20-10112 (Amgen/Bayer); рилотумумаб (Amgen); Денозумаб (Amgen); AMP-514 (Amgen); MEDI575 (AZ/MedImmune); MEDI3617 (AZ/MedImmune); MEDI6383 (AZ/MedImmune); MEDI551 (AZ/MedImmune); Моксетумомаб пазудотокс (AZ/MedImmune); MEDI565 (AZ/MedImmune); MEDI0639 (AZ/MedImmune); MEDI0680 (AZ/MedImmune); MEDI562 (AZ/MedImmune); AV-380 (AVEO); AV203 (AVEO); AV299 (AVEO); BAY79-4620 (Bayer); Анетумаб равтанзин (Bayer); ванктиктумаб (Bayer); BAY94-9343 (Bayer); сибротузумаб (Boehringer Ingelheim); BI-836845 (Boehringer Ingelheim); B-701 (BioClin); ВПВ015 (Biogen); Обинутузумаб (Biogen/Genentech); BI-505 (Bioinvent); BI-1206 (Bioinvent); ТВ-403 (Bioinvent); BT-062 (Biotest) BIL-010t (Biosceptre); MDX-1203 (BMS); MDX-1204 (BMS); Нецитумумаб (BMS); CAN-4 (Cantargia AB); CDX-011 (Celldex); CDX1401 (Celldex); CDX301 (Celldex); U3-1565 (Daiichi Sankyo); патриумаб (Daiichi Sankyo); тигатузумаб (Daiichi Sankyo); нимотузумаб (Daiichi Sankyo); DS-8895 (Daiichi Sankyo); DS-8873 (Daiichi Sankyo); DS-5573 (Daiichi Sankyo); MORab-004 (Eisai); MORab-009 (Eisai); MORab-003 (Eisai); MORab-066 (Eisai); LY3012207 (Eli Lilly); LY2875358 (Eli Lilly); LY2812176 (Eli Lilly); LY3012217 (Eli Lilly); LY2495655 (Eli Lilly); LY3012212 (Eli Lilly); LY3012211 (Eli Lilly); LY3009806 (Eli Lilly); циксутумумаб (Eli Lilly); Фланвотумаб (Eli Lilly); ИМС-TR1 (Eli Lilly); Рамуцирумаб (Eli Lilly); Табалумаб (Eli Lilly); Занолимумаб (Emergent Biosolution); FG-3019 (FibroGen); FPA008 (Five Prime Therapeutics); FP-1039 (Five Prime Therapeutics); FPA144 (Five Prime Therapeutics); катумаксаб (Fresenius Biotech); IMAB362 (Ganymed); IMAB027 (Ganymed); HuMax-CD74 (Genmab); HuMax-TFADC (Genmab); GS-5745 (Gilead); GS-6624 (Gilead); OMP-21M18 (демцизумаб, GSK); мапату-мумаб (GSK); IMGN289 (ImmunoGen); IMGN901 (ImmunoGen); IMGN853 (ImmunoGen); IMGN529 (ImmunoGen); IMMU-130 (Immunomedics); милатузумаб-докс (Immunomedics); IMMU-115 (Immunomedics); IMMU-132 (Immunomedics); IMMU-106 (Immunomedics); IMMU-102 (Immunomedics); Эпратузумаб (Immunomedics); Кливатузумаб (Immunomedics); IPH41 (Innate Immunotherapeutics); Даратумумаб (Janssen/Genmab); CNTO-95 (Интетумумаб, Janssen); CNTO-328 (силтуксимаб, Janssen); KB004 (Kalo-Bios); могамулизумаб (Kyowa Hakko Kirrin); KW-2871 (экромексимаб, Life Science); Сонепцизумаб (Lpath); Маргетуксимаб (Macrogenics); Эноблитузумаб (Macrogenics); MGD006 (Macrogenics); MGF007 (Macrogenics); МК-0646 (далотузумаб, Merck); МК-3475 (Merck); Sym004 (Symphogen/Merck Serono); DI17E6 (Merck Serono); MOR208 (Morphosys); MOR202 (Morphosys); X Mab5574 (Morphosys); BPC-1C (энзитуксимаб, Precision Biologies); TAS266 (Novartis); LFA102 (Novartis); ВНQ880 (Novartis/Morphosys); QGE031 (Novartis); HCD122 (лукатумумаб, Novartis); LJM716 (Novartis); AT355 (Novartis); OMP-21M18 (Демцизумаб, OncoMed); OMP52M51 (Oncomed/GSK); OMP-59R5 (Oncomed/GSK); ванктиктумаб (Oncomed/Bayer); СМС-544 (инотузумаб озогамидин, Pfizer); PF-03446962 (Pfizer); PF-04856884 (Pfizer); PSMA-ADC (Progenies); REGN1400 (Regeneron); REGN910 (несвакумаб, Regeneron/Sanofi); REGN421 (энотикумаб, Regeneron/Sanofi); RG7221, RG7356, RG7155, RG7444, RG7116, RG7458, RG7598, RG7599, RG7600, RG7636, RG7450, RG7593, RG7596, DCDS3410A, RG7414 (парзатузумаб), RG7160 (имгатузумаб), RG7159 (обинтузумаб), RG7686, RG3638 (онартузумаб), RG7597 (Roche/Genentech); SAR307746 (Sanofi); SAR566658 (Sanofi); SAR650984 (Sanofi); SAR153192 (Sanofi); SAR3419 (Sanofi); SAR256212 (Sanofi), SGN-LIV1A (линтузумаб, Seattle Genetics); SGN-CD33A (Seattle Genetics); SGN-75 (ворзетузумаб мафодотин, Seattle Genetics); SGN-19A (Seattle Genetics) SGN-CD70A (Seattle Genetics); SEA-CD40 (Seattle Genetics); ибритумомаб (Spectrum); MLNO264 (Takeda); ганитумаб (Takeda/Amgen); CEP-37250 (Teva); ТВ-403 (Thrombogenic); VB4-845 (Viventia); X Mab2512 (Xencor); X Mab5574 (Xencor); нимотузумаб (YM Biosciences); Карлумаб (Janssen); NY-ESO TCR (Adaptimmune); MAGE-A-10 TCR (Adaptimmune); CTL019 (Novartis); JCAR015 (Juno Therapeutics); KTE-C19 CAR (Kite Pharma); UCART19 (Cellestis); BPX-401 (Bellicum Pharmaceuticals); BPX-601 (Bellicum Pharmaceuticals); АТТСК20 (Unum Therapeutics); CAR-NKG2D (Celyad); Оных-015 (Onyx Pharmaceuticals); H101 (Shanghai Sunwaybio); DNX-2401 (DNATrix); VCN-01 (VCN Biosciences); Colo-Adi (PsiOxus Therapeutics); ProstAtak (Advantagene);

Oncos-102 (Oncos Therapeutics); CG0070 (Cold Genesys); Пекса-вак (JX-594, Jennerex Biotherapeutics); GL-ONC1 (Genelux); T-VEC (Amgen); G207 (Medigene); HF10 (Takara Bio); SEPREHVIR (HSV1716, Virttu Biologies); OrienX010 (OrienGene Biotechnology); Пеолизин (Oncolytics Biotech); SW-001 (Neotropix); Какарак (CVA21, Viralytics); Alimta (Eli Lilly), цисплатин, оксалиплатин, иринотекан, фолиновая кислота, метотрексат, циклофосфамид, 5-фторурацил, Зикадия (Novartis), Тафинлар (GSK), Ксалкори (Pfizer), Иресса (AZ), Гилотриф (Boehringer Ingelheim), Тарцева (Astellas Pharma), Галавен (Eisai Pharma), Велипариб (Abbvie), AZD9291 (AZ), Алектиниб (Chugai), LDK378 (Novartis), Генетеспиб (Synta Pharma), Тергенпуматуцел-L (NewLink Genetics), GV1001 (Kael-GemVax), Тивантиниб (ArQule); Цитоксан (BMS); Онковин (Eli Lilly); Адриамицин (Pfizer); Гемзар (Eli Lilly); Кселода (Roche); Иксеипра (BMS); Абраксан (Celgene); Трелстар (Debiopharm); Таксотер (Sanofi); Нексавар (Bayer); IMMU-132 (Иммуномедика); E7449 (Eisai); Термодокс (Celsion); Кометрик (Exellxis); Лонсурф (Taiho Pharmaceuticals); Камптозар (Pfizer); UFT (Taiho Pharmaceuticals); и TS-1 (Taiho Pharmaceuticals).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения один или более бактериальных штаммов *Eubacterium* является/являются единственным(и) терапевтически активным(и) агентом (агентами) в композиции по данному изобретению. В некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм(ы) в композиции является/являются единственным(и) терапевтически активным(и) агентом (агентами) в композиции по данному изобретению.

Астма

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике астмы. С помощью композиций по данному изобретению можно достичь снижения поступления нейтрофилов и/или эозинофилов в дыхательные пути после сенсибилизации и введения экстракта клеща домашней пыли, и поэтому они могут быть пригодны для лечения или профилактики астмы. Астма представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся воспалением и сужением дыхательных путей. Воспаление при астме может быть опосредовано IL-17 и/или клетками Th17, поэтому композиции по данному изобретению могут быть особенно эффективными для профилактики или лечения астмы. Воспаление при астме может быть опосредовано эозинофилами и/или нейтрофилами.

В некоторых вариантах реализации изобретения астма представляет собой эозинофильную или аллергическую астму. Эозинофильная и аллергическая астма характеризуются повышенным количеством эозинофилов в периферической крови и секрецией дыхательных путей, на патогенетическом уровне сопровождается утолщением зоны базальной мембраны, а фармакологически характеризуется восприимчивостью к лечению кортикостероидами [41]. Композиции, которые уменьшают или ингибируют поступление или активацию эозинофилов, могут быть пригодны для лечения или профилактики эозинофильной и аллергической астмы.

В дополнительных вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике нейтрофильной астмы (или неэозинофильной астмы). Высокие уровни нейтрофилов ассоциируются с тяжелой астмой, которая может быть невосприимчивой к лечению кортикостероидами. Композиции, которые уменьшают или ингибируют поступление или активацию нейтрофилов, могут быть пригодны для лечения или профилактики нейтрофильной астмы.

Эозинофильная и нейтрофильная астма не являются взаимоисключающими патологическими состояниями, при этом способы лечения, которые помогают модулировать ответы эозинофилов и нейтрофилов, могут быть пригодны для лечения астмы в целом.

Повышенные уровни IL-17 и активация пути Th17 ассоциированы с тяжелой астмой, поэтому композиции по данному изобретению могут быть пригодны для профилактики развития тяжелой астмы или для лечения тяжелой астмы.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в способах, ослабляющих эозинофильный воспалительный ответ при лечении или профилактике астмы, или для применения в способах, ослабляющих нейтрофильный воспалительный ответ при лечении или профилактике астмы. Как отмечено выше, высокие уровни эозинофилов при астме на патогенетическом уровне ассоциируются с утолщением зоны базальной мембраны, поэтому ослабление эозинофильного воспалительного ответа при лечении или профилактике астмы может способствовать специфическому воздействию на эту патологическую особенность заболевания. Кроме того, повышенное количество нейтрофилов, либо в сочетании с повышенным количеством эозинофилов, либо без него, ассоциируется с тяжелой астмой и хроническим сужением дыхательных путей. Поэтому ослабление нейтрофильного воспалительного ответа может быть особенно пригодно для лечения тяжелой астмы.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции уменьшают перибронхиоллярную инфильтрацию при аллергической астме или предназначены для уменьшения перибронхиоллярной инфильтрации при лечении аллергической астмы.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции уменьшают перибронхиоллярную и/или периваскулярную инфильтрацию при нейтрофильной астме или предназначены для уменьше-

ния перибронхиолярной и/или периваскулярной инфильтрации при лечении аллергической нейтрофильной астмы.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению обеспечивает снижение или предотвращает повышение уровней TNF α .

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в способе лечения астмы, что приводит к ослаблению эозинофильного и/или нейтрофильного воспалительного ответа. В некоторых вариантах реализации данного изобретения пациент, подлежащий лечению, ранее был идентифицирован как имеющий повышенный уровень нейтрофилов или эозинофилов, например, что определено в результате анализа отобранных проб крови или мокроты.

Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для профилактики развития астмы у новорожденных при введении их новорожденному или беременной женщине. Композиции могут быть пригодны для профилактики развития астмы у детей. Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения или профилактики приобретенной астмы у взрослых. Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения или облегчения симптомов астмы. Композиции по данному изобретению могут быть особенно пригодны для снижения интенсивности симптомов, ассоциированных с астмой, которая усугубляется аллергенами, такими как клещи домашней пыли.

Термин "лечение" или "профилактика" астмы может относиться, например, к уменьшению тяжести симптомов или к снижению частоты обострений или к уменьшению числа инициирующих факторов, которые являются проблемными для пациента.

Артрит

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике ревматоидного артрита (РА). С помощью композиций по данному изобретению можно достичь снижения интенсивности клинических признаков РА в мышинной модели, уменьшения поражения хрящей и костей, а также снижения воспалительного ответа IL-17, и поэтому они могут быть пригодны для лечения или профилактики РА. РА представляет собой системное воспалительное заболевание, которое в первую очередь поражает суставы. РА ассоциируется с воспалительным ответом, который приводит к отеку суставов, синовиальной гиперплазии и разрушению хряща и кости. IL-17 и клетки Th17 могут играть ключевую роль при РА, например, с учетом того, что IL-17 ингибирует продукцию матрикса в хондроцитах и остеобластах и активирует продукцию и функцию матриксных металлопротеиназ и с учетом того, что активность патологического процесса при РА коррелирует с уровнями IL-17 и количеством клеток Th-17 [42,43]; поэтому композиции по данному изобретению могут быть особенно эффективными для профилактики или лечения РА.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения с целью снижения уровней IL-17 или предотвращения повышения уровней IL-17 при лечении или профилактике РА. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению обеспечивает снижение или предотвращает повышение уровней IL-17, в частности уровней IL-17A. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению обеспечивает снижение или предотвращает повышение уровней IFN- γ или IL-6.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к уменьшению отека суставов. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения у пациентов с отеками суставов или у пациентов, которые подвержены риску развития отека суставов. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в способе уменьшения отека суставов при РА.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к уменьшению поражения хрящей или поражения костей. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью уменьшения или предотвращения поражения хрящей или костей при лечении РА. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения в лечении пациентов с тяжелым РА, которые подвержены риску поражения хрящей или костей.

Повышенные уровни IL-17 и количества клеток Th17 ассоциированы с разрушением хрящей и костей при РА [42,43]. IL-17, как известно, активирует разрушение матрикса в хрящевой и костной ткани, при этом IL-17 оказывает ингибирующее действие на продукцию матрикса в хондроцитах и остеобластах. Поэтому, в некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью предотвращения эрозии костей или поражения хрящей при лечении РА. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для применения в лечении пациентов, у которых отмечается эрозия кости или поражение хряща, или пациентов, которые подвержены риску развития эрозии кости или поражения хряща.

TNF- α также ассоциируется с РА, но TNF- α не участвует в патогенезе более поздних стадий забо-

левания. Напротив, IL-17 играет роль в патогенезе всех стадий хронического заболевания [44]. Следовательно, в некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для лечения хронического РА или поздних стадий РА, например заболевания, которое характеризуется разрушением суставов и потерей хрящей. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для лечения пациентов, которые ранее получали терапию анти-TNF- α . В некоторых вариантах реализации данного изобретения пациенты, которые подлежат лечению, не отвечают или больше не отвечают на терапию анти-TNF- α .

Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для модуляции иммунной системы пациента, поэтому в некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для профилактики РА у пациента, который был идентифицирован как подверженный риску РА, или у которого была диагностирована ранняя стадия РА. Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для предотвращения развития РА.

Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения или облегчения симптомов РА. Композиции по данному изобретению могут быть особенно пригодны для снижения интенсивности симптомов, ассоциированных с отеком сустава или разрушением кости. Термин "лечение" или "профилактика" РА может относиться, например, к уменьшению тяжести симптомов или к снижению частоты обострений или к уменьшению числа инициирующих факторов, которые являются проблемными для пациента.

Рассеянный склероз

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике рассеянного склероза. С помощью композиций по данному изобретению можно достичь снижения частоты возникновения и тяжести заболевания у мышинной модели рассеянного склероза (модель EAE), и поэтому они могут быть пригодны для лечения или профилактики рассеянного склероза. Рассеянный склероз представляет собой воспалительное заболевание, связанное с поражением миелиновых оболочек нейронов, особенно в головном мозге и спинном мозге. Рассеянный склероз является хронической патологией, которая постепенно инвалидизирует человека и протекает с обострениями. IL-17 и клетки Th17 могут играть ключевую роль при рассеянном склерозе, например, с учетом того, что IL-17 может коррелировать с множественными поражениями при склерозе, IL-17 может нарушать плотные соединения эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, а клетки Th17 могут мигрировать в центральную нервную систему и вызывать гибель нейронов [45, 46]. Поэтому композиции по данному изобретению могут быть особенно эффективными для профилактики или лечения рассеянного склероза.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению приводит к снижению частоты возникновения или тяжести заболевания. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью снижения частоты возникновения или тяжести заболевания. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению предотвращает ослабление двигательной функции или приводит к улучшению двигательной функции. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью предотвращения ослабления двигательной функции или для применения с целью улучшения двигательной функции. В некоторых вариантах реализации данного изобретения лечение с применением композиций по данному изобретению предотвращает развитие паралича. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для применения с целью предотвращения развития паралича при лечении рассеянного склероза.

Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для модуляции иммунной системы пациента, поэтому в некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для профилактики рассеянного склероза у пациента, который был идентифицирован как подверженный риску развития рассеянного склероза, или у которого была диагностирована ранняя стадия рассеянного склероза или "рецидивирующе-ремиттирующий" рассеянный склероз. Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для предотвращения развития склероза.

Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для лечения или облегчения симптомов рассеянного склероза. Композиции по данному изобретению могут быть особенно пригодны для снижения интенсивности симптомов, ассоциированных с рассеянным склерозом. Термин "лечение" или "профилактика" рассеянного склероза может относиться, например, к уменьшению тяжести симптомов или к снижению частоты обострений или к уменьшению числа инициирующих факторов, которые являются проблемными для пациента.

Способы введения

Предпочтительно композиции по данному изобретению предназначены для введения в желудочно-кишечный тракт с целью обеспечения доставки и/или частичной или полной колонизации кишечника бактериальным штаммом по данному изобретению. Как правило, композиции по данному изобретению вводят перорально, но их можно вводить ректально, интраназально или посредством буккального или

сублингвального пути.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению можно вводить в форме пены, в форме спрея или геля.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению можно вводить в виде суппозитория, такого как ректальный суппозиторий, например в форме масла плодов шоколадного дерева (масло какао), синтетического твердого жира (например, суппоцир, витепсол), глицерожелатина, полиэтиленгликоля или композиции мыльного глицерина.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению вводят в желудочно-кишечный тракт через зонд, такой как назогастральный зонд, орогастральный зонд, желудочный зонд, еюностомический зонд (J-зонд), чрескожную эндоскопическую гастростому (ЧЭГ) или через отверстие, такое как отверстие в стенке грудной клетки, которое обеспечивает доступ к желудку, тощей кишке, и через другие пригодные отверстия для доступа.

Композиции по данному изобретению можно вводить один раз, или их можно вводить последовательно в рамках схемы лечения. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению предназначены для ежедневного введения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение согласно данному изобретению сопровождается оценкой микробиоты кишечника пациента. Лечение можно повторить, если доставка и/или частичная или полная колонизация штаммом по данному изобретению не достигнута и эффективность отсутствует, или лечение можно прекратить, если доставка и/или частичная или полная колонизация успешны и наблюдается эффективность.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композицию по данному изобретению можно вводить беременному животному, например млекопитающему, например человеку, для предотвращения воспалительного или аутоиммунного заболевания, развивающегося у плода внутриутробно и/или после его рождения.

Композиции по данному изобретению могут вводиться пациенту, которому был поставлен диагноз заболевания или патологического состояния, опосредованного IL-17 или Th17-путем, или который был идентифицирован как подверженный риску развития заболевания или патологического состояния, опосредованного IL-17 или Th17-путем. Композиции также можно вводить в качестве профилактической меры здоровому пациенту для предотвращения развития заболеваний или патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем.

Композиции по данному изобретению можно вводить пациенту, который был идентифицирован как имеющий патологическую микробиоту кишечника. Например, пациент может характеризоваться уменьшенной или отсутствующей колонизацией Eubacterium.

Композиции по данному изобретению можно вводить как пищевой продукт, такой как пищевую добавку.

Как правило, композиции по данному изобретению предназначены для лечения людей, хотя они могут применяться для лечения животных, включая моногастрических млекопитающих, таких как домашняя птица, свиньи, кошки, собаки, лошади или кролики. Композиции по данному изобретению могут быть пригодны для увеличения роста и работоспособности животных. При введении животным можно применять пероральный зонд.

Композиции

Как правило, композиция по данному изобретению включает бактерии. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиция составлена в лиофилизированной форме. Например, композиция по данному изобретению может содержать гранулы или желатиновые капсулы, например твердые желатиновые капсулы, содержащие бактериальный штамм по данному изобретению.

Предпочтительно композиция по данному изобретению содержит лиофилизированные бактерии. Лيوфилизация бактерий представляет собой общеизвестную процедуру, и соответствующие рекомендации доступны, например, в работах [47-49].

В альтернативном варианте композиция по данному изобретению может содержать живую активную бактериальную культуру.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения не проводили инактивирование бактериального штамма в композиции по данному изобретению, например не проводили инактивирование путем нагревания. В некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции по данному изобретению не убивали, например, не убивали путем нагревания. В некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции по данному изобретению не аттенуировали, например, не аттенуировали путем нагревания. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции по данному изобретению не убивали, не инактивировали и/или не аттенуировали. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции по данному изобретению является живым. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции по данному изобретению является жизнеспособным. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции по данному изобретению способен частично или полностью коло-

низировать кишечник. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм в композиции по данному изобретению является жизнеспособным и может частично или полностью колонизировать кишечник.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция содержит смесь живых бактериальных штаммов и бактериальных штаммов, которые были убиты.

В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения композиция по данному изобретению помещена в капсулу с целью обеспечения доставки бактериального штамма в кишечник.

Инкапсуляция защищает композицию от расщепления до доставки к необходимому месту, например, инактивируя химические или физические факторы, такие как давление, ферментативная активность или физический распад, что может быть вызвано изменениями pH. Для инкапсуляции можно применять любой пригодный способ. Типовые способы инкапсуляции включают окружение внутри пористой матрицы, прикрепление или адсорбцию на поверхностях твердых носителей, самоагрегирование с помощью флокуляции или сшивающих агентов и механическое удерживание за микропористой мембраной или микрокапсулой. Руководство по инкапсуляции, которому можно следовать при приготовлении композиций по данному изобретению, доступно, например, в работах [50] и [51].

Композиция может вводиться перорально и может находиться в форме таблетки, капсулы или порошка. Инкапсулированные продукты являются предпочтительными, поскольку *Eubacterium contortum* являются анаэробами. Другие ингредиенты (такие как, например, витамин С) могут быть включены в качестве поглотителей кислорода и пребиотических субстратов для улучшения доставки и/или частичной или полной колонизации и выживания *in vivo*. В альтернативном варианте пробиотическую композицию по данному изобретению можно вводить перорально в виде пищевого или питательного продукта, такого как молоко или ферментированный молочный продукт на основе сыворотки или в виде фармацевтического препарата.

Композиция может быть составлена как пробиотик.

Композиция по данному изобретению включает терапевтически эффективное количество бактериального штамма по данному изобретению. Терапевтически эффективное количество бактериального штамма является достаточным, чтобы оказать положительный эффект у пациента. Терапевтически эффективное количество бактериального штамма может быть достаточным для обеспечения доставки и/или частичной или полной колонизации кишечника пациента.

Пригодная суточная доза бактерий, например для взрослого человека, может составлять от около 1×10^3 до около 1×10^{11} колониеобразующих единиц (КОЕ); например, от около 1×10^7 до около 1×10^{10} КОЕ; в другом примере от около 1×10^6 до около 1×10^{10} КОЕ.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция содержит бактериальный штамм в количестве от около 1×10^6 до около 1×10^{11} КОЕ/г, по отношению к весу композиции; например, от около 1×10^8 до около 1×10^{10} КОЕ/г. Доза может составлять, например, 1, 3, 5 и 10 г.

Как правило, пробиотик, такой как композиция по данному изобретению, в некоторых случаях комбинируют по меньшей мере с одним пригодным пребиотическим соединением. Пребиотическое соединение обычно представляет собой неперевариваемый углевод, такой как олиго- или полисахарид, или сахарный спирт, который не расщепляется или не абсорбируется в верхних отделах пищеварительного тракта. Известные пребиотики включают коммерческие продукты, такие как инулин и трансгалактоолигосахариды.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения пробиотическая композиция по данному изобретению включает пребиотическое соединение в количестве от около 1 до около 30% по весу по отношению к общему весу композиции (например, от 5 до 20% по весу). Углеводы могут быть выбраны из группы, состоящей из: фруктоолигосахаридов (или FOS), короткоцепочечные фруктоолигосахаридов, инулина, изомальтоолигосахаридов, пектинов, ксилоолигосахаридов (или XOS), хитозан-олигосахаридов (или COS), бета-глюканов, модифицированной аравийской камеди и устойчивых крахмалов, полидекстрозы, D-тагатозы, волокон акации, рожкового дерева, овса и волокон цитрусовых. В одном аспекте пребиотики представляют собой короткоцепочечные фруктоолигосахариды (для простоты указаны в данном документе ниже как FOSs-с. с); указанные FOSs-с. с. не являются усваиваемыми углеводами, обычно получаемые путем превращения свекольного сахара и включают молекулу сахарозы, к которой присоединены три молекулы глюкозы.

Композиции по данному изобретению могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители. Примеры таких пригодных вспомогательных веществ можно найти в работе [52]. Приемлемые носители или разбавители для терапевтического применения хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в работе [52]. Примеры пригодных носителей включают лактозу, крахмал, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и тому подобное. Примеры пригодных разбавителей включают этанол, глицерин и воду. Выбор фармацевтического носителя, вспомогательного вещества или разбавителя может быть осуществлен с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Фармацевтические композиции могут содержать или включать в дополнение к носителю, вспомога-

тельному веществу или разбавителю любой пригодный связующий агент (агенты), смазывающий агент (агенты), суспендирующий агент (агенты), агент (агенты) для покрытия, солюбилизующий агент (агенты). Примеры пригодных связующих агентов включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза, безводная лактоза, свободно текущая лактоза, бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические смолы, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза и полиэтиленгликоль. Примеры пригодных смазывающих агентов включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. В фармацевтической композиции могут содержаться консерванты, стабилизаторы, красители и даже ароматизаторы. Примеры консервантов включают бензоат натрия, сорбиновую кислоту и сложные эфиры р-гидроксибензойной кислоты. Могут также применяться антиоксиданты и суспендирующие агенты.

Композиции по данному изобретению могут быть составлены в виде пищевого продукта. Например, пищевой продукт может обеспечить питательную пользу в дополнение к терапевтическому эффекту данного изобретения, например, в пищевой добавке. Подобным образом, пищевой продукт может быть составлен для улучшения вкуса композиции по данному изобретению или для того, чтобы сделать композицию более привлекательной для употребления, более похожей на обычный пищевой продукт, а не на фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композицию по данному изобретению составляют как продукт на основе молока. Термин "продукт на основе молока" означает любой жидкий или полутвердый продукт на основе молока или сыворотки, характеризующийся различным содержанием жира. Молочным продуктом может быть, например, коровье молоко, козье молоко, овечье молоко, обезжиренное молоко, цельное молоко, молоко, восстановленное из сухого молока и сыворотки без какой-либо обработки, или молочный продукт может представлять собой обработанный продукт, такой как йогурт, простокваша, творог, кислое молоко, кислое цельное молоко, пахта и другие кисломолочные продукты. Другая важная группа включает молочные напитки, такие как напитки из сыворотки, ферментированное молоко, сгущенное молоко, молочные напитки для детей грудного или более старшего возраста; ароматизированное молоко, мороженое; продукты, содержащие молоко, такие как сладости.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению содержат один или более бактериальных штаммов рода *Eubacterium* и не содержат бактерий из какого-либо другого рода, или которые содержат только минимальное или биологически нерелевантное количество бактерий из другого рода. Таким образом, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая один или более бактериальных штаммов рода *Eubacterium*, которая не содержит бактерий из какого-либо другого рода или которая содержит только минимальное или биологически нерелевантное количество бактерий из другого рода, для применения с целью лечения.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению содержат один бактериальный штамм или вид и не содержат никаких других бактериальных штаммов или видов. Такие композиции могут содержать только минимальные или биологически несущественные количества других бактериальных штаммов или видов. Такие композиции могут представлять собой культуру, которая по существу не содержит других видов организма. Таким образом, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается композиция, содержащая один бактериальный штамм или вид рода *Eubacterium*, которая не содержит бактерий из какого-либо другого рода или которая содержит только минимальное или биологически нерелевантное количество бактерий из другого рода, для применения с целью лечения.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению содержат более одного бактериального штамма или вида. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению содержат более одного штамма одного и того же вида (например, более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 45) и в некоторых случаях не содержат бактерий каких-либо других видов. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению содержат менее 50 штаммов одного и того же вида (например, менее 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 штамма) и в некоторых случаях не содержат бактерий каких-либо других видов. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению содержат 1-40, 1-30, 1-20, 1-19, 1-18, 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-15, 2-10, 2-5, 6-30, 6-15, 16-25 или 31-50 штаммов одного и того же вида и, в некоторых случаях, не содержат бактерий каких-либо других видов. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению содержат более одного вида из одного и того же рода (например, более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 23, 25, 30, 35 или 40 видов) и в некоторых случаях не содержат бактерий из каких-либо других родов. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению содержат менее 50 видов из одного и того же рода (например, менее 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 родов) и, в некоторых случаях, не содержат бактерий из каких-либо других родов. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции по данному изобретению содержат 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-15, 2-10, 2-5, 6-30, 6-15, 16-25 или 31-50 видов из одного и того же рода и, в некоторых случаях, не содержат бактерий из каких-либо других родов. Изобретение включает любую комбинацию вышеизложенного.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция содержит микробный консорциум. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция содержит бактериальный штамм *Eubacterium* как часть микробного консорциума. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм *Eubacterium* присутствует в комбинации с одним или более (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 10, 15 или 20) другими бактериальными штаммами из других родов, с которыми он может жить симбиотически *in vivo* в кишечнике. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция содержит бактериальный штамм *Eubacterium contortum* в сочетании с бактериальным штаммом из другого рода. В некоторых вариантах реализации данного изобретения микробный консорциум содержит два или более бактериальных штамма, полученных из образца кала одного организма, например, человека. В некоторых вариантах реализации данного изобретения микробный консорциум не встречается в природе. Например, в некоторых вариантах реализации данного изобретения микробный консорциум содержит бактериальные штаммы, полученные из образцов кала по меньшей мере из двух разных организмов. В некоторых вариантах реализации данного изобретения два разных организма относятся к одному и тому же виду, например являются двумя разными людьми. В некоторых вариантах реализации данного изобретения два разных организма представляют собой ребенка младшего возраста и взрослого человека. В некоторых вариантах реализации данного изобретения два разных организма представляют собой два разных взрослых человека. В некоторых вариантах реализации данного изобретения два разных организма представляют собой человека и млекопитающее, не относящееся к человеку.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция по данному изобретению дополнительно содержит бактериальный штамм, который обладает теми же характеристиками безопасности и терапевтической эффективности, что и штамм MRX050, депонированный под номером доступа NCIMB 42689, но который не является MRX050, депонированным под номером доступа NCIMB 42689, или который не является *Eubacterium contortum*, или который не является *Eubacterium*.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения, в которых композиция по данному изобретению содержит более одного бактериального штамма, вида или рода, отдельные бактериальные штаммы, виды или роды могут быть предназначены для раздельного, одновременного или последовательного введения. Например, композиция может содержать все из более чем одного бактериального штамма, вида или рода, или бактериальные штаммы, виды или роды могут храниться раздельно и вводиться раздельно, одновременно или последовательно. В некоторых вариантах реализации данного изобретения более одного бактериального штамма, вида или рода хранят раздельно, но смешивают перед применением.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм для применения согласно изобретению получают из кала взрослого человека. В некоторых вариантах реализации данного изобретения, в которых композиция по данному изобретению содержит более одного бактериального штамма, все бактериальные штаммы получают из кала взрослого человека или, если присутствуют другие бактериальные штаммы, они присутствуют только в минимальном количестве. Бактерии можно культивировать после получения из кала взрослого человека и применять в композиции по данному изобретению.

Как упомянуто выше, в некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм по данному изобретению является единственным терапевтически активным агентом в композиции по данному изобретению. В некоторых вариантах реализации данного изобретения бактериальный штамм(ы) в композиции является/являются единственным(и) терапевтически активным(и) агентом(агентами) в композиции по данному изобретению.

Для композиций, предназначенных для применения согласно данному изобретению, может быть обязательным или необязательным получения разрешения на продажу.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, в которой указанный бактериальный штамм является лиофилизированным. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, в которой указанный бактериальный штамм высушивают распылением. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, в которой указанный бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением, и при этом он является живым. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, в которой указанный бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением, и при этом он является жизнеспособным. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается

вышеописанная фармацевтическая композиция, в которой указанный бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением, и при этом он способен частично или полностью колонизировать кишечник. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, в которой указанный бактериальный штамм лиофилизирован или высушен распылением, и при этом он является жизнеспособным и может частично или полностью колонизировать кишечник.

В некоторых случаях лиофилизированный или высушенный распылением бактериальный штамм восстанавливают перед введением. В некоторых случаях восстановление осуществляют с применением разбавителя, описанного в данном документе.

Композиции по данному изобретению могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, разбавители или носители.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая

бактериальный штамм, применяемый в изобретении; а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель; при этом бактериальный штамм содержится в количестве, достаточном для лечения нарушения при введении субъекту, имеющему для этого показание; и при этом нарушение выбирают из группы, состоящей из увеита; рака, такого как рак молочной железы, рак легких, рак печени, рак толстой кишки или рак яичников; рассеянного склероза; артрита, такого как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориаз, псориатический артрит или ювенильный идиопатический артрит; нейромиеелита зрительного нерва (болезнь Девика); анкилозирующего спондилоартрита; спондилоартрита; псориаза; системной красной волчанки; воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона или язвенный колит; глютеиновой болезни; астмы, например, аллергической астмы или нейтрофильной астмы; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склерита; васкулита; болезни Бехчета; атеросклероза; атопического дерматита; эмфиземы; периодонтита; аллергического ринита; и отторжения аллотрансплантата.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая бактериальный штамм по данному изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель; причем бактериальный штамм находится в количестве, достаточном для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, опосредованного IL-17 или Th17-путем. В предпочтительных вариантах реализации данного изобретения указанное заболевание или патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из увеита; рака, такого как рак молочной железы, рак легких, рак печени, рак толстой кишки или рак яичников; рассеянного склероза; артрита, такого как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит или ювенильный идиопатический артрит; нейромиеелита зрительного нерва (болезнь Девика); анкилозирующего спондилоартрита; спондилоартрита; псориаза; системной красной волчанки; воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона или язвенный колит; глютеиновой болезни; астмы, например, аллергической астмы или нейтрофильной астмы; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склерита; васкулита; болезни Бехчета; атеросклероза; атопического дерматита; эмфиземы; периодонтита; аллергического ринита; и отторжения аллотрансплантата.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, в которой количество бактериального штамма составляет от около 1×10^3 до около 1×10^{11} колониеобразующих единиц на грамм по отношению к весу композиции.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, при этом композицию вводят в дозе 1 г, 3 г, 5 г или 10 г.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, при этом композицию вводят с помощью способа, выбранного из группы, состоящей из перорального, ректального, подкожного, назального, буккального и сублингвального пути.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, содержащая носитель, выбранный из группы, состоящей из лактозы, крахмала, глюкозы, метилцеллюлозы, стеарата магния, маннита и сорбита.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая разбавитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, глицерина и воды.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из крахмала, желатина, глюкозы, безводной лактозы, свободно текущей лактозы, бета-лактозы, кукурузного подсластителя, акации, трагаканта, альгината натрия, карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, олеата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, бензоата натрия, ацетата натрия и хлорида натрия.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, дополнительно содержащая по меньшей мере один из консервантов, антиоксидантов и стабилизаторов.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая консервант, выбранный из группы, состоящей из бензоата натрия, сорбиновой кислоты и сложных эфиров р-гидроксibenзойной кислоты.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагается вышеописанная фармацевтическая композиция, причем когда композицию хранят в герметичном контейнере при температуре около 4 или около 25°C, и контейнер помещают в атмосферу с относительной влажностью 50%, по меньшей мере 80% бактериального штамма, измеренного в колониеобразующих единицах, остается по-

сле периода по меньшей мере около 1, 3, 6 месяцев, 1, 1,5 года, 2, 2,5 или 3 лет.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композицию по изобретению помещают в герметичный контейнер, содержащий композицию, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения контейнер представляет собой пакет-саше или флакон. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композицию по изобретению помещают в шприц, содержащий композицию, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиция по данному изобретению может быть представлена в виде фармацевтического состава. Например, указанная композиция может быть представлена в форме таблетки или капсулы. В некоторых вариантах реализации данного изобретения капсула представляет собой желатиновую капсулу ("желат. капсула").

В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции по данному изобретению вводят перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, в результате которого соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, и/или буккальное, лингвальное или сублингвальное введение, посредством которого соединение поступает в кровоток непосредственно изо рта.

Фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения, включают твердые прессованные массы, твердые микрочастицы, полутвердые и жидкие (включая многофазные или дисперсные системы), такие как таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости (например, водные растворы), эмульсии или порошки; пастилки для рассасывания (включая заполненные жидкостью); жвачки; гели; быстро диспергирующие лекарственные формы; пленки; суппозитории; спреи; и буккальные/мукоадгезивные пластыри.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения фармацевтическая композиция представляет собой кишечнорастворимый состав, т.е. состав, устойчивый при прохождении через желудок (например, устойчивый к pH желудка), который пригоден для доставки композиции по данному изобретению в кишечник путем перорального введения. Кишечнорастворимые составы могут быть особенно пригодными, когда бактерии или другой компонент композиции чувствительны к действию кислоты, например, подвержены распаду в желудке.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения кишечнорастворимый состав содержит кишечнорастворимое покрытие. В некоторых вариантах реализации данного изобретения состав представляет собой лекарственную форму с кишечнорастворимым покрытием. Например, препарат может представлять собой таблетку с кишечнорастворимым покрытием или капсулу с кишечнорастворимым покрытием или тому подобное. Кишечнорастворимое покрытие может быть обычным кишечнорастворимым покрытием, например обычным покрытием для таблетки, капсулы или тому подобное для перорального введения. Препарат может содержать пленочное покрытие, например тонкопленочный слой кишечнорастворимого полимера, например нерастворимый в кислоте полимер.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения кишечнорастворимый состав является, по существу, кишечнорастворимым, например, устойчивым при прохождении через желудок без необходимости в кишечнорастворимом покрытии. Таким образом, в некоторых вариантах реализации данного изобретения состав представляет собой кишечнорастворимый состав, который не содержит кишечнорастворимого покрытия. В некоторых вариантах реализации данного изобретения состав представляет собой капсулу, изготовленную из термогелевого материала. В некоторых вариантах реализации данного изобретения термогелевым материалом является целлюлозный материал, такой как метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). В некоторых вариантах реализации данного изобретения капсула содержит оболочку, которая не содержит пленкообразующего полимера. В некоторых вариантах реализации данного изобретения капсула содержит оболочку, а оболочка содержит гидроксипропилметилцеллюлозу и не содержит пленкообразующего полимера (например, см. [54]). В некоторых вариантах реализации данного изобретения состав представляет собой по существу кишечнорастворимую капсулу (например, Vcaps® от Capsugel).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения состав представляет собой мягкую капсулу. Мягкие капсулы представляют собой капсулы, которые благодаря добавлению смягчителей, таких как, например, глицерин, сорбит, мальтит и полиэтиленгликоли, присутствующие в оболочке капсулы, обладают определенной эластичностью и мягкостью. Мягкие капсулы могут быть изготовлены, например, на основе желатина или крахмала. Мягкие капсулы на основе желатина коммерчески доступны от различных поставщиков. В зависимости от пути введения, такого как, например, пероральный или ректальный, мягкие капсулы могут иметь различные формы; они могут быть, например, круглыми, овальными, продолговатыми или торпедообразными. Мягкие капсулы могут быть получены с помощью общеизвестных способов, таких как, например, процесс Scherer, процесс Ascogel или процесс вкраплений или обдува.

Способы культивирования

Бактериальные штаммы для применения в данном изобретении можно культивировать с применением стандартных микробиологических методов, как описано, например, в работах [55-57].

Твердая или жидкая среда, применяемая для культивирования, может представлять собой агар YCFA или среду YCFA. Среда YCFA может включать (на 100 мл, приблизительные значения): казитон

(1,0 г), дрожжевой экстракт (0,25 г), NaHCO_3 (0,4 г), цистеин (0,1 г), K_2HPO_4 (0,045 г), KH_2PO_4 (0,045 г), NaCl (0,09 г), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0,09 г), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,009 г), CaCl_2 (0,009 г), резазурин (0,1 мг), гемин (1 мг), биотин (1 мкг), кобаламин (1 мкг), р-аминобензойную кислоту (3 мг), фолиевую кислоту (5 мкг) и пиридоксамин (15 мкг).

Бактериальные штаммы для применения в вакцинных композициях

Авторы изобретения определили, что бактериальные штаммы по данному изобретению пригодны для лечения или профилактики заболеваний или патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем. Это, вероятно, связано с тем, что бактериальные штаммы по изобретению "обманывают" иммунную систему хозяина. Следовательно, композиции по данному изобретению могут также быть пригодны для профилактики заболеваний или патологических состояний, опосредованных IL-17 или Th17-путем, при введении в качестве вакцинных композиций. В некоторых таких вариантах реализации данного изобретения бактериальные штаммы по данному изобретению могут быть жизнеспособными. В некоторых таких вариантах реализации данного изобретения бактериальные штаммы по данному изобретению способны частично или полностью колонизировать кишечник. В некоторых таких вариантах реализации данного изобретения бактериальные штаммы по данному изобретению являются жизнеспособными и могут частично или полностью колонизировать кишечник. В других некоторых таких вариантах реализации данного изобретения бактериальные штаммы по данному изобретению могут быть убитыми, инактивированными или ослабленными. В некоторых таких вариантах реализации данного изобретения композиции могут содержать адъювант вакцины. В некоторых вариантах реализации данного изобретения композиции предназначены для введения путем инъекции, например, путем подкожной инъекции.

Общее описание

При практической реализации данного изобретения применяют, если не указано иное, традиционные методы химии, биохимии, молекулярной биологии, иммунологии и фармакологии, которые соответствуют данной области техники. Такие методы подробно описаны в литературе. См, например, работы [58] и [59-65] и т.д.

Термин "содержащий" охватывает "включая", а также "состоящий", например, композиция, содержащая "X", может состоять исключительно из X или может включать какой-нибудь дополнительный элемент, например, X+Y.

Термин "около" относительно численного значения является необязательным и означает, например, $x \pm 0\%$.

Термин "по существу" не исключает "полностью", например, композиция, которая "по существу не содержит" Y, может полностью не содержать Y. При необходимости термин "по существу" может быть опущен из определения данного изобретения.

Ссылки на идентичность процентной последовательности между двумя нуклеотидными последовательностями означает, что при выравнивании этот процент нуклеотидов является одинаковым при сравнении двух последовательностей. Это выравнивание и процент гомологии или идентичности последовательности можно определить с помощью программ, известных в данной области техники, например, тех, которые описаны в разделе 7. 7. 18 работы [66]. Предпочтительное выравнивание определяется с помощью алгоритмом поиска гомологии Смита-Уотермана с использованием поиска аффинного гэпа со штрафом за открытие гэпа 12 и штрафом за продление гэпа 2, матрицы BLOSUM 62. Алгоритм поиска гомологии Смита-Уотермана описан в работе [67].

Если не указано отдельно, процесс или способ, включающий множество этапов, может содержать дополнительные этапы в начале или конце способа или может содержать дополнительные промежуточные этапы. Кроме того, этапы могут быть объединены, опущены или выполнены в альтернативном порядке, если это необходимо.

В данном документе описаны различные варианты реализации данного изобретения. Следует принимать во внимание, что характеристики, указанные в каждом варианте реализации изобретения, могут быть объединены с другими указанными характеристиками, чтобы обеспечить дополнительных вариантов реализации изобретения. В частности, варианты реализации изобретения, описанные в данном документе как пригодные, типовые или предпочтительные, могут быть объединены друг с другом (за исключением случаев, когда они являются взаимоисключающими).

Способы осуществления изобретения

Пример 1. Эффективность бактериального инокулята в мышинной модели увеита

Краткая характеристика

В этом исследовании применяли мышиную модель увеита, индуцированного межфоторецепторным ретинол-связывающим белком (IRBP), с целью анализа эффекта введения бактерий на патологический процесс при увеите. Увеит представляет собой патологическое состояние с угрозой потери зрения, вызванное внутриглазным воспалением и деструкцией ткани сетчатки. Это заболевание можно изучить у грызунов в модели экспериментального аутоиммунного увеоретинита (ЭАУ) [68]. ЭАУ представляет собой органоспецифическую патологию, при которой клетки Th1/Th17 направляются к антигенам сет-

чатки и продуцируют цитокины, которые активируют резидентные и инфильтрирующие мононуклеарные клетки, обуславливающие деструкцию тканей. ЭАУ может быть индуцирован у мышей путем введения антигенов сетчатки, включая пептид межфоторецепторного ретинол-связывающего белка (IRBP). Как правило, первые симптомы заболевания возникают с 8-9 дня и достигают максимума после 14-15 дня. Признаки клинического заболевания можно контролировать с помощью топической эндоскопической визуализации глазного дна (TEFI).

Штамм MRX050: *Eubacterium contortum*.

Штамм, применяемый в этом примере, депонирован под номером доступа NCIMB 42689.

Биотерапевтический препарат помещали в глицериновый бульон. Для культивирования агента применяли среду для микробиологического роста (YCFa).

Мышь

Мыши были из линии C57BL/6 и на начало исследования имели возраст более 6 недель. В исследование было вовлечено 72 мыши (+ 36 сателлитных животных). Нездоровые животные исключались из исследования. Животных помещали в специфические, не содержащие патогенов (spf) условия, в контролируемую термостатом комнату для содержания ($22 \pm 4^\circ\text{C}$). Животных оставляли для акклиматизации при стандартных условиях вивария в течение как минимум одной недели до исследования. Состояние здоровья животных контролировали в течение всего этого периода, а пригодность каждого животного для использования в эксперименте оценивали до начала исследования. Мышей разделяли на группы до 10 животных на клетку в течение всего периода исследования. Облученный гранулированный корм (лабораторный корм, корм для грызунов EU 22%, 5LF5) и вода были доступны в неограниченном количестве на протяжении периода акклиматизации и исследования. Маловероятно, чтобы какой-либо ингредиент корма или вода влияли на проведение исследования.

Схема эксперимента

Взрослых самок мышей линии C57BL/6 случайным образом распределяли по экспериментальным группам и позволяли им акклиматизироваться в течение одной недели. Лечение проводили согласно приведенной ниже схеме. В День 0 животным вводили эмульсию, содержащую 200 мкг пептида межфоторецепторного ретинол-связывающего белка 1-20 (IRBP p1-20) в полном адьюванте Фрейнда (CFA), дополненном 2,5 мг/мл *Mycobacterium Tuberculosis H37 Ra*, путем подкожной инъекции. Также в День 0 животным вводили 1,5 мкг токсина *Bordetella Pertussis* путем внутрибрюшинной инъекции. Со Дня -14 животных взвешивали три раза в неделю. Начиная со Дня -1 до конца эксперимента в День 42, животных контролировали два раза в неделю на предмет наличия клинических признаков увеита с помощью топической эндоскопической визуализации глазного дна (TEFI).

Схема введения

Все группы: n=12

Несущая среда для перорального применения представляет собой среду YCFa.

Объем введения для перорального введения два раза в сутки составляет 5 мл/кг.

Группа	Лечение	Доза	Путь введения	Частота	Индуцирование заболевания
1	Несущая среда	5 мл/кг	п/о	2 р/сут	День 0: IRBP/CFA, п/к
2	MRX050	5 мл/кг		14-Конец	

п/о: пероральное введение, р/сут: два раза в сутки, п/к: подкожная инъекция, в/бр: внутрибрюшинная инъекция, IRBP: межфоторецепторный связывающий белок, CFA: полный адьювант Фрейнда, PTx: коклюшный токсин

Положительную контрольную группу также анализировали с применением лечения препаратом циклоспорин А.

Анализ показателей

Вес тела:

Со Дня -14 животных взвешивали три раза в неделю. Животных с потерей веса тела, равной или превышающей 15% от начального (День 0) веса тела в двух последовательных случаях, отбраковывали.

Неспецифические клинические наблюдения:

Со дня -14 до конца эксперимента животных ежедневно осматривали на наличие неспецифических клинических признаков, включающих аномальные позы (сгорбленные животные), аномальное состояние шерсти (пилоэрекция) и аномальные уровни активности (снижение или повышение активности).

Баллы клинической оценки:

Визуализация сетчатки с помощью топической эндоскопической визуализации глазного дна (TEFI). Начиная со Дня -1 до конца эксперимента животных оценивали два раза в неделю на предмет наличия клинических признаков увеита. Изображения сетчатки получали с помощью TEFI у неанестезированных, но фиксированных животных после дилатации зрачка с применением тропикамида 1%, с последующим введением фенилэфрина гидрохлорида 2,5%. Изображения сетчатки оценивали с помощью следующей системы. Максимальный общий балл составлял 20.

Балл	Воспаление диска зрительного нерва	Сосуды сетчатки	Инфильтрация ткани сетчатки	Структурные поражения
1	Минимальное	1-4 слабо выраженных периваскулярных инфильтрата	1-4 элемента небольших поражений или 1	Поражения сетчатки или атрофия на участке $\frac{1}{4}$ - $\frac{3}{4}$
			линейное поражение	области сетчатки
2	Слабое	> 4 слабо выраженных периваскулярных инфильтратов или 1-3 умеренно выраженных периваскулярных инфильтратов	5-10 небольших поражений или 2-3 линейных поражения	Панретинальная атрофия с множественными небольшими поражениями (рубцы) или ≤ 3 линейных поражений (рубцы)
3	Умеренное	> 3 умеренно выраженных периваскулярных инфильтратов	> 10 небольших поражений или > 3 линейных поражения	Панретинальная атрофия с > 3 линейными поражениями или сливающимися поражениями (рубцы)
4	Тяжелое	> 1 сильно выраженного периваскулярного инфильтрата	Сливающееся линейное поражение	Отслоение сетчатки со сворачиванием
5	Нет возможности оценить (засветление поля зрения или тяжелое отслоение)			

Результаты

Результаты исследования приведены на фиг. 1 и 2.

Баллы клинической оценки: Визуализация сетчатки с помощью топической эндоскопической визуализации глазного дна (TEFI).

Показатели балльной оценки TEFI, полученные в контрольной группе, начиная со Дня 0 и до Дня 28, анализировали по критерию Крускала-Уоллиса для непараметрических данных, с последующим применением критерия Данна для множественных сравнений между экспериментальными днями.

Введение IRBP обуславливало достоверное увеличение балла TEFI, полученного со Дня 14 ($p < 0,01$) и на День 28 ($p < 0,0001$) по сравнению с Днем 0 в контрольной группе (фиг. 1).

Баллы TEFI, полученные в экспериментальных группах на День 28, анализировали с помощью однофакторного анализа ANOVA. Как и ожидалось, значительное снижение балльной оценки наблюдалось в группе положительного контроля, получавшей циклоспорин А. Также отмечали статистически значимое снижение показателей балльной оценки в группы, получавшей MRX050 ($p < 0,001$) по сравнению с группой отрицательного контроля (фиг. 2).

Выводы.

Повышение балла клинической оценки, определенное с помощью TEFI, наблюдали со Дня 14, как и ожидалось в этой модели IRBP-индуцированного увеита. Ко Дню 28 в группе, получавшей MRX050, наблюдали четкое и статистически значимое снижение частоты развития и тяжести заболевания, сопоставимое с тем, которое наблюдали в группы положительного контроля. В частности, эти данные показывают, что лечение штаммом MRX050 уменьшает поражение сетчатки, воспаление диска зрительного нерва и/или пролиферацию ткани сетчатки воспалительными клетками (см. Систему оценки визуализации сетчатки TEFI выше). Эти данные демонстрируют, что штамм MRX050 может быть пригоден для лечения или профилактики увеита.

Пример 2. Исследование на стабильность

Описанную в данном документе композицию, содержащая по меньшей мере один бактериальный штамм, описанный в данном документе, хранят в герметичном контейнере при 25 или 4°C, а контейнер помещают в атмосферу с относительной влажностью 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90 или 95%. Через 1, 2, 3, 6 месяцев, 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 года не менее 50, 60, 70, 80 или 90% бактериального штамма остается в количестве, измеренном в колониеобразующих единицах и определенном стандартными протоколами.

Последовательности

SEQ ID NO: 1 (*Eubacterium contortum* частичный ген рРНК 16S,
штамм типа DSM 3982Т, клон 1 - FR749945)

1 gatcctggct caggatgaac gctggcggcg tgcttaacac atgcaagtcg
agcgaagcgc
61 tttacttaga tttcttcgga ttgaagagtt ttgcgactga gcggcgggacg
ggtgagtaac
121 gcgtgggtaa cctgcctcat acagggggat aacagttaga aatgactgct
aataccgcat
181 aagaccacgg taccgcatgg tacagtggga aaaactccgg tggatgaga
tggaccgcg
241 tctgattagc tagttggtaa ggtaacggct taccaaggcg acgatcagta
gccgacctga
301 gaggtgacc gccacattg ggactgagac acggcccaaa ctctacggg
aggcagcagt
361 ggggaatatt gcacaatggg ggaaccctg atgcagcgcg gccgcgtgaa
ggatgaagta
421 tttcggtagt taaacttcta tcagcagga agaaaatgac ggtacctgac
taagaagccc
481 cggctaacta cgtgccagca gccgcggtaa tacgtagggg gcaagcgta
tccggattta
541 ctgggtgtaa agggagcgta gacggttatg taagtctgat gtgaaaacc
gggctcaac
601 cccgggactg cattggaac tatgtaacta gagtgtcgga gaggtaagtg
gaattcctag
661 tgtagcggtg aatgcgtag atattaggag gaacaccagt ggcaaggcg
gcttactgga
721 cgatgactga cgttaggct cgaaagcgtg gggagcaaac aggattagat
accctgtag
781 tccacgccgt aaacgatgaa tactaggtgt cgggtggcaa agccattcgg
tgccgcagca
841 aacgaataa gtattccacc tggggagtac gttcgcaaga atgaaactca
aaggaattga
901 cggggacccg cacaagcgtg ggagcatgtg gtttaattcg aagcaacgcg
aagaacctta
961 cctgctcttg acatccccct gaccggcgtg taatggtgcc tttccttcgg
gacaggggag
1021 acaggtggtg catggtgtc gtcagctcgt gtcgtgagat gttgggttaa
gtcccgaac
1081 gagcgcaacc cttatcttta gtagccagcg gtttgccgg gcaactctaga
gagactgcca
1141 gggataacct ggaggaagg ggggatgacg tcaaatcadc atgccctta
tgagcagggc
1201 tacacacgtg ctacaatggc gtaaacaag ggaggcgaag ccgtgaggtg
gagcaaatcc
1261 caaaaataac gtctcagttc ggattgtagt ctgcaactcg actacatgaa

034911

gctggaatcg
1321 ctagtaatcg cgaatcagaa tgtcgcggtg aatacgttcc cgggtcttgt
acacaccgcc
1381 cgtcacacca tgggagttgg taacgcccga agtcagtgac ccaaccgcaa
ggagggagct
1441 gccgaaggtg ggaccgataa ctggggtgaa gtcgtaacaa ggtagccgta
tcggaaggtg
1501 cggctggatc acctcctttc t
SEQ ID NO: 2 (*Eubacterium contortum* частичный ген рРНК 16S,
штамм типа DSM 3982Т, клон 2 - FR749946)
1 tttgatcctg gctcaggatg aacgctggcg acgtgcttaa cacatgcaag
tcgagcgaag
61 cactttactt tgatttcttc ggaatgaaag gttttgtgac tgagcggcgg
acgggtgagt
121 aacgcgtggg taacctgcct catacagggg gataacagtt agaatgact
gctaataaccg
181 cataagacca cagtaccgca tggtagagtg ggaaaaaactc cggtagtatg
agatggacc
241 gcgtctgatt agctagttgg taaggtaacg gcttaccaag gcgacgatca
gtagccgacc
301 tgagaggggtg accggccaca ttgggactga gacacggccc aaactcctac
gggagggcagc
361 agtggggaat attgcacaat gggggaacc ctgatgcagc gacgccgcgt
gaaggatgaa
421 gtatttcggt atgtaaactt ctatcagcag ggaagaaaat gacggtacct
gactaagaag
481 ccccggctaa ctacgtgcc a gcagccgcg taatacgtag ggggcaagcg
ttatccggat
541 ttactgggtg taaagggagc gtagacgggt atgtaagtct gatgtgaaaa
cccggggctc
601 aaccccgga ctgcattgga aactatgtaa ctagagtgtc ggagaggtaa
gtggaattcc
661 tagttagcgt gtgaaatgct tagatattag gaggaacacc agtggcgaag
gcggcttact
721 ggacgatgac tgacgttgag gctcgaagc gtggggagca aacaggatta
gataccctgg

034911

781 tagtccacgc cgtaaacgat gaatactagg tgtcgggtgg caaagccatt
cggtgccgca
841 gcaaacgcaa taagtattcc acctggggag tacgttcgca agaatgaaac
tcaaaggaat
901 tgacggggac ccgcacaagc ggtggagcat gtggtttaat tcgaagcaac
gcgaagaacc
961 ttacctgctc ttgacatccc cctgaccggc gtgtaatggt gcctttcctt
cgggacaggg
1021 gagacaggtg gtgcatggtt gtcgtcagct cgtgtcgtga gatgttgggt
taagtcccgc
1081 aacgagcgca acccttatct ttagtagcca gcggtttggc cgggcaactt
agagagactg
1141 ccagggataa cctggaggaa ggtggggatg acgtcaaate atcatgcccc
ttatgagcag
1201 ggctacacac gtgctacaat ggcgtaaaca aaggaggcg aagccgtgag
gtggagcaaa
1261 tcccaaaaat aacgtctcag ttcggattgt agtctgcaac tcgactacat
gaagctggaa
1321 tcgctagtaa tcgcaatca gaatgtcgcg gtgaatacgt tcccgggtct
tgtacacacc
1381 gcccgtcaca ccatgggagt tggtaacgcc cgaagtcagt gacccaaccg
caaggagga
1441 gctgccgagg gtgggaccga taactgggggt gaagtcgtaa caaggtagcc
gtatcggaag
1501 gtgcggctgg atcacctcct ttct
SEQ ID NO: 3 (*Eubacterium contortum* 16S рибосомная РНК ATCC
25540 - L34615)
1 nttttaacga gagtttgatc ctggctcagg atnaacgctg gcggcgtgct
taacacatgc
61 aagtcgagcg aagcrcttta cttwgatttc ttcggawtga arggttttgy
gactgagcgg
121 cggacgggtg agtaacgcgt gggtaacctg cctcatacag ggggataaca
gttagaaatg
181 actgctaata ccgcataaga ccacrgtacc gcatggtaca gtggnaaaaa
ctccggtggt
241 atgagatgga cccgcgtctg attagctagt tggtaaggta acggcttacn

aaggcgacga
301 tcagtagccg acctgagagg gtgaccggcc acattgggac tgagacacgg
ccnnaactcc
361 tacgggaggc agcagtgggg aatattgcac aatgggggaa accctgatgc
agcgacgccg
421 cgtgaaggat gaagtatttc ggtatgtaaa cttctatcag caggaagaa
aatgacggta
481 cctgactaag aagccccggc taactacgtg ccagcagccn cgtaatacg
taggggggna
541 gcgttatccg gatttactgg gtgtaaaggg agcgtagacg gttatgtaag
tctgatgtga
601 aaaccgggg ctcaaccn nnnctgcatt gaaactatg taactagagt
gtcggagagg
661 taagtggaat tcctagtgtg gcggtgaaat gcgtagatat taggaggaac
accagtggcg
721 aaggcggctt actggacgat gactgacgtt gaggctcga agcgtgggga
gcaaacagga
781 ttagataccc tggtagtcca cgccgtaaac gatgaatact aggtgtcggg
tggcaaagcc
841 attcgggtgcc gcagcaaacg caataagtat tccacctggg gagtacgttc
gcaagaatga
901 aactcaaagg aattgacggg naccngcaca agcgggtggag catgtggttt
aatcgaann
961 aacgcgaaga accttacctg ctcttgacat cccctgacc ggcgtgtaat
ggtgccnttc
1021 cttcgggaca gggngacag gtggtgcatg gttgtcgtca gctcgtgctg
tgagatggtg
1081 ggttaagtcc cnnaacgagc gcaaccctta tctttagtag ccagcggttt
aggccgggna
1141 ctctagagag actgccaggn ataacctgga ggaagggtgg gatgacgnnn
aatcatcatg
1201 ccccttatga gcaggnctac acacgtgcta caatggcgta acaaagggga
ggcgaagccg
1261 ygaggtggag caaatcccaa aaataacgtc tcagttcggg ttgtagtctg
caactcgact
1321 acatgaagct ggaatcgcta gtaatcgca atcagaatgt cgcggtgaat
acgttcccnn
1381 gtcttgata caccgnccgt cacaccatgg gagttggtaa cgcccgaagt
cagtgaccca
1441 accgcaagga gggagctgcc gaagggtggga ccgataactg ggg

SEQ ID NO: 4 (консенсусная последовательность рРНК 16S для штамма MRX050 *Eubacterium con-*
tortum)

TGCAGTCGAGCGAAGCAGCTTTACTTAGATTTCTTCGGATTGAAAGAGTTTTGCGACTG
AGCGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACCTGCCTCATAACAGGGGGATAACAGTTAGAAAT
GACTGCTAATACCGCATAAGACCACGGTACCGCATGGTACAGTGGGAAAAACTCCGGTGGTATG
AGATGGACCCGCGTCTGATTAGCTGGTTGGTAAGGTAACGGCTTACCAAGGCGACGATCAGTAG
CCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCCAAACCTCCTACGGGAGGCA
GCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAAGGATGAAGT
ATTTCCGGTATGTAAACTTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGG
CTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTG
TAAAGGGAGCGTAGACGGTTATGTAAGTCTGATGTGAAAACCCGGGGCTCAACCCCGGGACTGC
ATTGGAAGTATGTAAGTGTGCGGAGAGGTAAGTGGAAATCCTAGTGTAGCGGTGAAATG
CGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACGATGACTGACGTTGAGGC
TCGAAAGCGTGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCGTAAACGATGAATAC
TAGGTGTCGGGTGGCAAAGCCATTCGGTGCCGAGCAAACGCAATAAGTATTCACCTGGGGAG
TACGTTCCGAAGAATGAAACTCAAAGGAATGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGG
TTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCTGCTCTTGACATCCCCCTGACCGGCGGTAATG
GTGCCTTTCTTCGGGACAGGGGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAGA
TGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCTTTAGTAGCCAGCGGTATGGCCGGGCA
CTCTAGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCC
TTATGAGCAGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAGGCGAAGCCGCGAGGTGG
AGCAAATCCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGG
AATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGACACACCGC
CCGTCACACCATGGGAGTTGGTAACGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGGAGCTGCC
GAAG

Литература

- [1] Spor *et al.* (2011) *Nat Rev Microbiol.* 9(4):279-90.
- [2] Eckburg *et al.* (2005) *Science.* 10:308(5728):1635-8.
- [3] Macpherson *et al.* (2001) *Microbes Infect.* 3(12):1021-35
- [4] Macpherson *et al.* (2002) *Cell Mol Life Sci.* 59(12):2088-96
- [5] Mazmanian *et al.* (2005) *Cell* 15:122(1):107-18.
- [6] Frank *et al.* (2007) *PNAS* 104(34):13780-5.
- [7] Scanlan *et al.* (2006) *J Clin Microbiol.* 44(11):3980-8.
- [8] Kang *et al.* (2010) *Inflamm Bowel Dis.* 16(12):2034-42
- [9] Machiels *et al.* (2013) *Gut.* 63(8):1275-83.
- [10] WO 2013/050792
- [11] WO 03/046580
- [12] WO 2013/008039
- [13] WO 2014/167338
- [14] Goldin and Gorbach (2008) *Clin Infect Dis.* 46 Suppl 2:S96-100.
- [15] Azad *et al.* (2013) *BMJ.* 347:f6471.
- [16] Severijnen, A. J. *et al.*, *Infection and Immunity*, 1990, vol. 58, No. 2, 523-528
- [17] Holdeman *et al.* (1971) *Int J Syst Evol Microbiol.* 21: 304-306
- [18] Masco *et al.* (2003) *Systematic and Applied Microbiology.* 26:557-563.
- [19] Srůuková *et al.* (2011) *J. Microbiol. Methods.* 87(1):10-6.
- [20] Ye *et al.* (2015) *PLoS One.* 10(1):e0117704.
- [21] Fabro *et al.* (2015) *Immunobiology.* 220(1):124-35.
- [22] Yin *et al.* (2014) *Immunogenetics.* 66(3):215-8.
- [23] Cheluvappa *et al.* (2014) *Clin Exp Immunol.* 175(2):316-22.
- [24] Schieck *et al.* (2014) *J. Allergy Clin Immunol.* 133(3):888-91.
- [25] Balato *et al.* (2014) *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 28(8):1016-24.
- [26] Monteleone *et al.* (2011) *BMC Medicine.* 2011, 9:122.
- [27] Zhang (2015) *Inflammation.* Aug 23.
- [28] Sun *et al.* (2015) *Cytokine.* 74(1):76-80.
- [29] Mucientes *et al.* (2015) *Br J Ophthalmol.* 99(4):566-70.
- [30] Jawad *et al.* (2013) *Ocul Immunol Inflamm.* 21(6):434-9.
- [31] Maya *et al.* (2014) *J. Ophthalmology.* 31(3):29
- [32] Chi *et al.* (2007) *J. Allergy and Clinical Immunology.* 119(5):1218-1224.
- [33] Chi *et al.* (2008) *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 49(7): 3058-3064.
- [34] Luger and Caspi (2008) *Semin. Immunopathol.* 30(2): 134-143.
- [35] Numasaki *et al.* (2003) *Blood.* 101:2620-2627.
- [36] Zhang *et al.* (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 374. 533-537.
- [37] Karin (2006) *Nature.* 441: 431-436.
- [38] Faghil *et al.* (2013). *Iranian Journal of Immunology.* 10(4):193-204.
- [39] Numasaki *et al.* (2005) *J. Immunol.* 175: 6177-6189
- [40] Hammerich and Tacke (2014) *Clin Exp Gastroenterol.* 7:297-306.
- [41] Fahy (2009) *Proc Am Thorac Soc* 6:256-259
- [42] Miossec and Kolls (2012) *Nat Rev Drug Discov.* 11(10):763-76.
- [43] Yang *et al.* (2014) *Trends Pharmacol Sci.* 35(10):493-500.
- [44] Koenders *et al.* (2006) *J. Immunol.* 176:6262-6269.

- [45] Amedei *et al.* (2012) *Int J Mol Sci.* 13(10):15438-60.
 [46] Shabgab *et al.* (2014) *Postepy. Dermatol. Allergol.* 31(4):256-61.
 [47] Miyamoto-Shinohara *et al.* (2008) *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 54, 9–24.
 [48] Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, ed. by Day and McLellan, Humana Press.
 [49] Leslie *et al.* (1995) *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 3592–3597.
 [50] Mitropoulou *et al.* (2013) *J Nutr Metab.* (2013) 716861.
 [51] Kailasapathy *et al.* (2002) *Curr Issues Intest Microbiol.* 3(2):39-48.
 [52] *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition*, (1994), Edited by A Wade and PJ Weller
 [53] Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co (A. R. Genaro edit. 1985)
 [54] US 2016/0067188
 [55] *Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition* (2010) Ronald Atlas, CRC Press.
 [56] *Maintaining Cultures for Biotechnology and Industry* (1996) Jennie C. Hunter-Cevera, Academic Press
 [57] Strobel (2009) *Methods Mol Biol.* 581:247-61.
 [58] Genaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition*. ISBN: 0683306472.
 [59] *Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course*, (Ream *et al.*, eds., 1998, Academic Press).
 [60] *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
 [61] *Handbook of Experimental Immunology*, Vols. 1-1V (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications)
 [62] Sambrook *et al.* (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
 [63] *Handbook of Surface and Colloidal Chemistry* (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)
 [64] Ausubel *et al.* (eds) (2002) *Short protocols in molecular biology*, 5th edition (Current Protocols).
 [65] *PCR (Introduction to Biotechniques Series)*, 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
 [66] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30
 [67] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math* 2: 482-489.
 [68] Caspi (2003) *Curr Protoc Immunol* Chapter 15:Unit 15.6.

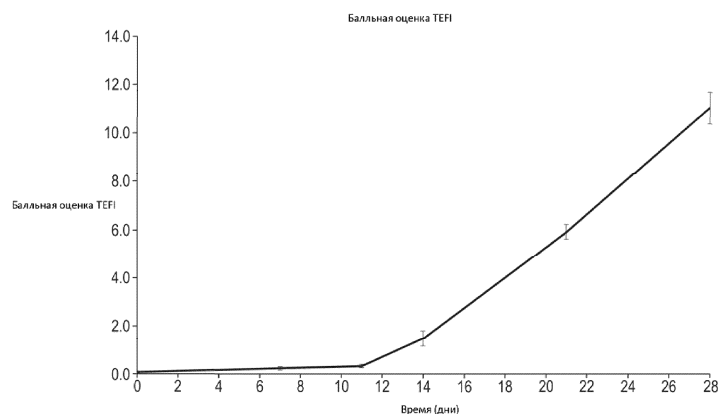
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая бактериальный штамм *Eubacterium contortum*, для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния.
2. Композиция по п.1, предназначенная для лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из увеита; рассеянного склероза; артрита, такого как ревматоидный артрит, остеоартрит, псориазический артрит или ювенильный идиопатический артрит; нейромиелита зрительного нерва (болезнь Девика); спондилоартрита, такого как анкилозирующий спондилит; псориаза; системной красной волчанки; воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона или язвенный колит; глютеиновой болезни; астмы, например аллергической астмы или нейтрофильной астмы; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склерита; васкулита; болезни Бехчета; атеросклероза; атопического дерматита; эмфиземы; периодонтита; аллергического ринита и отторжения аллотрансплантата.
3. Композиция по п.2, предназначенная для лечения или профилактики повреждения сетчатки при увеите.
4. Композиция по п.2, предназначенная для лечения или профилактики астмы, такой как нейтрофильная астма или аллергическая астма.
5. Композиция по п.2, предназначенная для лечения или профилактики ревматоидного артрита.
6. Композиция по п.2, предназначенная для лечения или профилактики рассеянного склероза.
7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, предназначенная для снижения продукции IL-17 или снижения дифференцировки клеток Th17 при лечении или профилактике воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния.
8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, предназначенная для применения у пациента с повышенными уровнями IL-17 или Th17.
9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой бактериальный штамм имеет последовательность pPHK 16s, идентичную по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4.
10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, предназначенная для перорального введения, причем композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей.
11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой бактериальный штамм является лиофилизированным.
12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой бактериальный штамм является жизнеспособным и способен частично или полностью колонизировать кишечник.
13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой бактериальный штамм вида *Eubacterium contortum* является единственным штаммом в композиции.
14. Композиция по любому из пп.1-12, в которой бактериальный штамм *Eubacterium contortum* присутствует в комбинации с одним или более другими бактериальными штаммами из других родов, с которыми он может жить симбиотически *in vivo* в кишечнике.
15. Пищевой продукт, содержащий композицию по любому из предыдущих пунктов, для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния.
16. Вакцина, содержащая композицию по любому из пп.1-14, для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния.

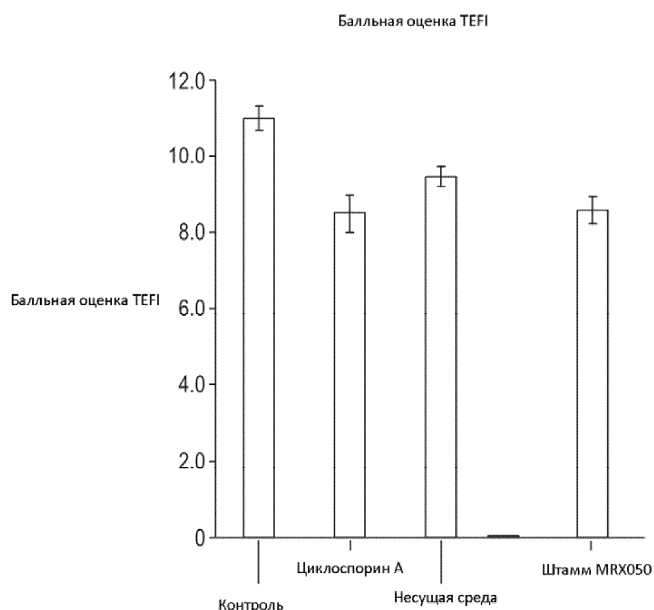
17. Штамм MRX050 *Eubacterium contortum* NCIMB 42689 для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния.

18. Композиция для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния, содержащая штамм по п.17 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

19. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания или состояния, содержащая один или несколько бактериальных штаммов *Eubacterium contortum* и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.



Фиг. 1



Фиг. 2

