

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092530** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.01

(22) Дата подачи заявки
2019.04.24

(51) Int. Cl. *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61K 39/09 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ОБЛЕГЧЕНИЯ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И СТАРЕНИЯ

(31) **62/662,028**

(32) **2018.04.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/028911**

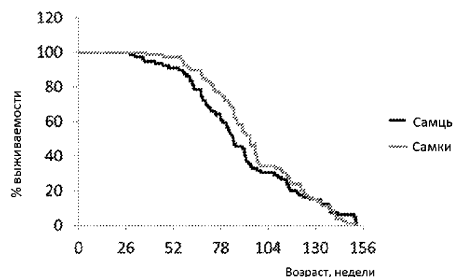
(87) **WO 2019/209949 2019.10.31**

(71) Заявитель:
ДЖИНОУМ ПРОТЕКШН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чернова Ольга (US)

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)**

(57) В различных аспектах и вариантах осуществления представлены способы лечения связанных с возрастом заболеваний или расстройств и/или лечения или предотвращения старческой астении пациента. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение рекомбинантного агониста TLR5 (например, агента на основе флагеллина).



A1

202092530

202092530

A1

СПОСОБЫ ОБЛЕГЧЕНИЯ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И СТАРЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Данное изобретение относится к композициям и способам лечения связанных с возрастом заболеваний и/или облегчения старческой астении.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[002] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/662028, поданной 24 апреля 2018 г., полной содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОПИСАНИЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[003] Содержимое текстового файла, представленного в электронном виде, полностью включено в данный документ посредством ссылки: копия Перечня последовательностей в машиночитаемом формате (имя файла: «GPI-002PC_ST25.txt»; дата создания: 24 апреля 2019 г.; размер файла: 59,9 КБ).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[004] Старение млекопитающих связано с накоплением повреждений ДНК в соматических клетках, увеличением хронического системного воспаления и снижением эффективности иммунной системы в очищении поврежденных клеток.

[005] Агонисты TLR5, полученные из флагеллина, были разработаны для лечения различных заболеваний. Например, энтолимод является фармакологически полезным производным природного агониста TLR5 флагеллина, который в настоящее время разрабатывается в качестве средства защиты от медицинского облучения. В дополнение к своей радиозащитной активности энтолимод продемонстрировал иммунотерапевтическую активность на доклинических моделях злокачественного новообразования.

[006] В настоящее время нет лекарственных средств или способов лечения, которые, как правило, используются в медицине для профилактики и лечения старения. Продление здоровой жизни и долголетия подтверждено ограничением калорийности. Подобного эффекта можно достичь с помощью ингибиторов mTOR, таких как рапамицин. Однако оба требуют длительного применения. Таким образом, необходимы фармакологические агенты, способные замедлить процесс прогрессирования старческой астении - как естественный, так и ускоренный, например, путем лечения злокачественного новообразования.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] Соответственно, данное изобретение в определенных аспектах обеспечивает способы облегчения или частичного устранения и/или лечения или предотвращения старческой астении у пациента, причем способ включает: выявление пациента, желающего или нуждающегося в лечении или профилактике старческой астении, и введение указанному пациенту рекомбинантного агониста TLR5, при этом рекомбинантный агонист TLR5 не слит с патогенным белковым антигеном.

[008] В некоторых вариантах осуществления старческая астения связана с возрастом. В некоторых вариантах осуществления старческая астения включает увеличение числа нарушений основных физиологических функций, снижение способности к регенерации, нарушение заживления ран и повышенный риск связанных с возрастом заболеваний. Например, в некоторых вариантах осуществления старческая астения связана с естественным старением или ускоренным старением. Старческую астению можно измерить с помощью любого количества индексов или тестов, известных специалисту в данной области техники. Например, один такой индекс, физиологический индекс старческой астении (PFI), включает измерение одного или более параметров, выбранных из силы мышц кисти, систолического артериального давления, диастолического артериального давления, объема кровотока, количества нейтрофилов в крови, процента нейтрофилов в крови, количества моноцитов крови, процента моноцитов в крови, количества лимфоцитов, количества красных кровяных телец, уровней гемоглобина, уровней гематокрита, среднего корпускулярного объема, средних уровней корпускулярного гемоглобина, средней концентрации корпускулярного гемоглобина и уровней цитокинов, полученных из кератиноцитов. Отклонение от эталонного стандарта у любого отдельного человека известно как недостаточность, а общая средняя оценка PFI человека представляет собой отношение недостаточности к общему количеству измеренных параметров.

[009] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы облегчения или частичного устранения и/или лечения или предотвращения старческой астении у пациента, что определяется по снижению оценки PFI у пациента. В некоторых вариантах осуществления способы и композиции согласно данному изобретению для облегчения или частичного устранения и/или лечения или профилактики старческой астении у пациента включают поддержание оценки PFI с течением времени, так что показатель увеличивается медленнее, чем если бы пациенту не вводили агонист TLR5 согласно изобретению. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения

оценка PFI пациента остается почти неизменным с течением времени. В дополнительных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению обеспечивают снижение клеточного старения и старения иммунной системы, связанного с естественным старением и/или ускоренным старением (например, ускоренное старение, вызванное, например, злокачественным новообразованием или лечением злокачественного новообразования).

[010] В другом аспекте данное изобретение обеспечивает способы лечения или профилактики связанного с возрастом заболевания или расстройства у пациента, где способ включает: выявление пациента, желающего или нуждающегося в лечении или профилактике связанного с возрастом заболевания или расстройства, и введение указанному пациенту рекомбинантного агониста TLR5, при этом рекомбинантный агонист TLR5 не слит с патогенным белковым антигеном. В некоторых вариантах осуществления связанное с возрастом заболевание или расстройство характеризуется повышенным клеточным старением или старением иммунной системы.

[011] В некоторых вариантах осуществления связанное с возрастом заболевание или расстройство выбрано из ускоренного старения, сердечно-сосудистого заболевания, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферических сосудов, сердечной диастолической дисфункции, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, аневризмы аорты, эмфиземы, атеросклероза, диабета, легочного фиброза, слепоты, деменции, болезни Альцгеймера, дисфункции почек, остеоартрита, хронического стерильного воспаления низкой степени, грыжи межпозвоночного диска, слабости, потери волос, потери слуха, потери зрения, мышечного утомления, кожных патологий, кожных невусов, морщинистой кожи, гиперпигментации, рубцевания, келоида, розацеа, витилиго, вульгарного ихтиоза, дерматомиозита, актинического кератоза и саркопении.

[012] В конкретных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению включают лечение или предотвращение ускоренного старения. В некоторых вариантах осуществления ускоренное старение представляет собой прогероидный синдром или его симптом, включая, помимо прочего, синдром преждевременного старения Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), синдром Вернера (WS), синдром Блума (BS), синдром Ротмунда-Томсона (RTS), синдром Коккейна (CS), пигментную ксеродерму (XP), трихотиодистрофию (TTD), комплекс синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой (XP-CS) или рестриктивную дермопатию (RD). Субъекты, страдающие одним из этих заболеваний или расстройств, как правило, имеют меньшую продолжительность жизни (то есть, продолжительность жизни человека).

[013] В дополнительных вариантах осуществления ускоренное старение индуцируется злокачественным новообразованием или лечением злокачественного новообразования. Например, в изобретении предполагается, что лечение злокачественного новообразования, которое вызывает ускорение естественного процесса старения, выбрано из одного или более видов лечения, состоящих из лучевой терапии, гормонального лечения, ингибитора тирозинкиназы, антрациклина, алкилирующего агента, ингибитора топоизомеразы, антиметаболитов/цитотоксического средства, ингибитора BRAF, противоопухолевого антибиотика, изохинололинового алкалоида, ингибитора Bcl-2, трансплантации гемопоэтических клеток (НСТ), ингибитора теломеразы, ингибитора обратной транскриптазы на основе нуклеозидного аналога, перекрестно-сшивающего ДНК агента, ингибитора рибонуклеотидредуктазы, ингибитора микротрубочек и микроРНК.

[014] В некоторых вариантах осуществления предполагается любое злокачественное новообразование, от которого пациент получает лечение, которое может индуцировать ускоренное старение. В варианте осуществления злокачественное новообразование, от которого пациент получает лечение, представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления пациент получал лечение злокачественного новообразования в детстве.

[015] В дополнительных вариантах осуществления рекомбинантный агонист TLR5 вводят пациенту в течение по меньшей мере одной недели, или по меньшей мере одного месяца, или по меньшей мере шести месяцев, или по меньшей мере одного года, или по меньшей мере двух лет, или по меньшей мере трех лет, или по меньшей мере четырех лет или по меньшей мере пяти лет после того, как пациент прошел курс лечения злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления у пациента больше нет злокачественного новообразования или у пациента ремиссия на момент введения рекомбинантного агониста TLR5.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[016] Вышеупомянутые особенности вариантов осуществления будут более понятны при обращении к нижеследующему подробному описанию со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых:

[017] **Фиг. 1А-В.** Долголетие и хронологическое старение самцов и самок мышей линии NIH Swiss. А. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для самцов и самок мышей линии NIH Swiss (n = 79/группа). Не было обнаружено статистически значимых различий

между двумя полами со средней продолжительностью жизни $89,13 \pm 3,49$ и $96,95 \pm 2,99$ недель для самцов и самок, соответственно ($p = 0,368$, логранговый критерий). В. Индекс физиологической старческой астении (PFI), созданный для самцов и самок мышей линии NIH Swiss разного возраста в хронологическом порядке. Зависимое от возраста увеличение PFI отражает увеличение числа нарушений здоровья, наблюдаемых у мышей обоего пола.

[018] Фиг. 2. Принципиальная схема эксперимента по лечению флагеллином. В каждой экспериментальной группе самцы и самки получали короткий курс флагеллина, вводимого подкожными инъекциями ежедневно, (1 мг/инъекция) в течение пяти дней подряд: группа 1 в возрасте 55 недель, группа 2 на 44 неделе и группа 3 получали два курса на 18 и 84 неделе. PFI оценивали, когда мыши достигали 26, 52, 78, 104 и 120 недель.

[019] Фиг. 3. Однократный пятидневный курс введения флагеллина в возрасте 55 недель (экспериментальная группа 1) увеличил среднюю выживаемость самцов мышей линии NIH Swiss с $89 \pm 7,9$ до $112,3 \pm 9,2$ недель. Влияние на выживаемость самок мышей обнаружено не было. Физиологический индекс старческой астении был создан для самцов и самок мышей в возрасте 104 и 120 недель. Пятидневный курс инъекций флагеллина в более раннем возрасте значительно снизил PFI самцов, но не самок мышей.

[020] Фиг. 4. Динамические изменения физиологического индекса старческой астении у мышей из экспериментальной группы 1. Через 104 недели средний PFI в группе самцов, получавших флагеллин (пунктирная линия), увеличился на 33% с периода проведения лечения на 55 неделе, тогда как у контрольных мышей (сплошная линия) стабильно увеличивался на 100%. В группе самок эффекта не наблюдалось.

[021] Фиг. 5. Динамические изменения физиологического индекса старческой астении у мышей экспериментальной группы 2. Мышам вводили флагеллин в возрасте 44 недель. Среднее значение PFI, оцененное на 78 и 104 неделях, показало, что в группе самцов, получавших флагеллин (пунктирная линия), почти не изменилось с периода проведения лечения, тогда как у контрольных мышей оно постоянно увеличивалось более чем на 200% (сплошная линия). В группе самок эффекта не наблюдалось.

[022] Фиг. 6. Динамические изменения физиологического индекса старческой астении у мышей экспериментальной группы 3. Мышам дважды вводили флагеллин в возрасте 18 и 84 недель. Среднее значение PFI, оцененное четыре раза в возрасте 52, 78, 88 и 104 недель, показало значительно меньшее увеличение в группе самцов, получавших

флагеллин (пунктирная линия), по сравнению с контрольными мышами (сплошная линия). В группе самок эффекта не наблюдалось.

[023] Фиг. 7. Длительное применение рапатара (водорастворимого рапамицина в наносоставе, см. Comas, *et al.*, *Aging (Albany NY)* 10:715-22 (2012)) продлевает продолжительность жизни самок, но не самцов мышей линии NIH Swiss. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для мышей, которые начали получать рапатар с питьевой водой в возрасте 89 недель. Длительное применение рапамицина увеличивает продолжительность жизни самок мышей с $114,4 \pm 3,1$ до $127,3 \pm 3,1$ недель ($p = 0,01$, логранговый критерий Каплана-Мейера).

[024] Фиг. 8. Схематическое изображение хронологической последовательности (не в масштабе) для лечения и оценки мышей линии NIH Swiss. Стрелки «энтолимод» указывают на время проведения лечения энтолимодом (или лечения PBS в контрольных группах), а стрелки «PFI» указывают на время определения PFI.

[025] Фиг. 9. Влияние лечения энтолимодом на долголетие мышей «старшего возраста». Кривые выживаемости Каплана-Мейера показаны для групп самцов и самок мышей линии NIH Swiss, которые получали 5 ежедневных п/к инъекций энтолимода (5 мкг/мышь; темная линия) или PBS (светлая линия) в возрасте 113 недель (стрелка).

[026] Фиг. 10. Влияние лечения энтолимодом на долголетие мышей «среднего возраста». Кривые выживаемости Каплана-Мейера показаны для групп самцов и самок мышей линии NIH Swiss, которые получали 5 ежедневных п/к инъекций энтолимода (5 мкг/мышь; темная линия) или PBS (светлая линия) в возрасте 55 недель (стрелка).

[027] Фиг. 11. Влияние лечения энтолимодом на долголетие «молодых» мышей. Кривые выживаемости Каплана-Мейера показаны для групп самцов и самок мышей линии NIH Swiss, которые получали 5 ежедневных п/к инъекций энтолимода (5 мкг/мышь; темная линия) или PBS (светлая линия) в возрасте 18 недель и в возрасте 84 недель (стрелка).

[028] Фиг. 12. Лечение мышей линии NIH Swiss энтолимодом в возрасте 112 недель не имело эффекта на среднее значение PFI, определенное в возрасте 128 недель. Количество животных, оцененных для каждой группы, показано белым цветом в столбцах диаграммы

[029] Фиг. 13. Лечение мышей линии NIH Swiss энтолимодом в возрасте 55 недель привело к снижению PFI на 104 неделе и 120 неделе у самцов, но не у самок. Количество животных, оцененных для каждой группы, показано белым цветом в столбцах диаграммы.

[030] **Фиг. 14.** Динамика изменений PFI у самцов и самок мышей линии NIH Swiss после лечения энтолимодом в возрасте 18 и 84 недель. Среднее значение PFI определяли в возрасте 18, 52, 84 и 104 недель для групп мышей, получавших лечение энтолимодом (черные кружки) и получавших PBS (серые кружки). Время проведения лечения указано стрелками.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[031] Некоторые из аспектов и вариантов осуществления данного изобретения основаны, по меньшей мере частично, на обнаружении того факта, что агонисты TLR5 (например, рекомбинантный флагеллин и/или агенты на основе флагеллина, такие как энтолимод), которые не слиты с патогенным белковым антигеном, могут быть эффективными, например, в облегчении и/или лечении или профилактике старческой астении, и/или лечении или профилактике связанных с возрастом заболеваний или расстройств, и/или предупреждении или замедлении старения (в том числе ускоренного старения).

[032] Процесс старения проявляется в постепенном увеличении числа нарушений всех основных физиологических функций, снижении способности к регенерации, нарушении заживления ран и повышенном риске связанных с возрастом заболеваний или расстройств, например, злокачественного новообразования, диабета 2 типа, артрита, болезней Альцгеймера и Паркинсона, атеросклероза и других. В совокупности все эти явления можно охарактеризовать как постепенное увеличение старческой астении и измерить с помощью так называемого «индекса старческой астении». Связанное с возрастом усиление астенических проявлений может быть ускорено у людей или животных, перенесших лечение злокачественного новообразования с помощью химиотерапии и облучения, что можно интерпретировать как ускоренное старение.

[033] Не ограничиваясь теорией, в данном изобретении предполагается, что прогрессирование естественного старения, а также старение, ускоренное, например, лечением злокачественного новообразования, может быть резко замедлено путем активации механизма естественного врожденного иммунитета в ответ на инфекцию, вызванную бактериями, которые имеют жгутики - органеллы для активного движения, построенные из белка флагеллина; присутствие таких бактерий в организме распознается рецептором клеточной поверхности, называемым Toll-подобным рецептором 5 (TLR5). Связывание агониста TLR5, например, флагеллина или агента на основе флагеллина (например, энтолимоды) с TLR5 запускает физиологический ответ, ведущий к системной

мобилизации иммунной системы, сопровождающейся выработкой множества биологически активных факторов (цитокинов, хемокинов и т. д.), которые оказывают длительный эффект на организм, проявляющийся в замедлении развития старческой астении и улучшении здоровья и качества жизни получивших лечение организмов. Лечение флагеллином или его производными, способными активировать TLR5, можно рассматривать как подход к предотвращению и лечению естественного старения и преждевременного ускоренного старения, вызванного лечением злокачественного новообразования и другими типами отравлений.

[034] Старение представляет собой прогрессирующую временем постепенную системную патологическую трансформацию организма млекопитающих. Это связано с накоплением множества нарушений функций множества органов и тканей и снижением возможностей к регенерации, что приводит к развитию возрастных хронических заболеваний или расстройств, включая атеросклероз, диабет, легочный фиброз, слепоту, деменцию, дисфункцию почек, остеоартрит и хроническое стерильное воспаление низкой степени, а также другие связанные с возрастом заболевания и расстройства, рассматриваемые в данном документе. Эти патологические состояния часто совпадают с постепенным развитием гериатрических синдромов, включая слабость, когнитивные нарушения и неподвижность. Старение является естественным и неизбежным процессом. Основные причины старения все еще остаются спорными; однако две особенности старения, как правило, считаются универсальными: увеличение повреждений ДНК и развитие системного стерильного хронического воспаления, которые рассматриваются как основные факторы возрастных патологий.

[035] В различных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы замедления старения или множества нарушений, вызывающих его. В различных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы частичного устранения повреждений ДНК или уменьшения их воздействия на клетки. В различных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы уменьшения системного стерильного хронического воспаления или уменьшения их воздействия на клетки.

[036] В различных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы улучшения клеточного клиренса поврежденных клеток, например, что может быть функционально снижено у пожилых людей

[037] В различных вариантах осуществления данное изобретение относится к лечению или предотвращению клеточного старения, например, путем замедления, остановки или задержки старения. Без намерения быть связанными какой-либо конкретной теорией, клеточное старение (старение) считается вызванным чрезмерной стимуляцией и сверхактивацией путей сигнальной трансдукции, таких как путь mTOR, особенно когда клеточный цикл заблокирован, что приводит к гиперактивации и гиперфункции клеток. В свою очередь, это вызывает резистентность к вторичным сигналам и компенсаторную недостаточность. И клеточная гиперфункция, и сигнальная резистентность вызывают повреждение органов (в том числе в отдаленных органах), проявляющееся в старении (субклиническое повреждение) и возрастных заболеваниях или расстройствах (клиническое повреждение), что в конечном итоге приводит к гибели организма. Неограничивающие примеры маркеров клеточного старения включают клеточную гипертрофию, необратимую потерю пролиферативного потенциала, морфологию в виде крупных овальных клеток и окрашивание на бета-галактозидазу. В различных вариантах осуществления данное изобретение относится к модуляции любого из маркеров клеточного старения.

Старческая астения и индексы старческой астении

[038] В различных вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы облегчения или частичного устранения и/или лечения или предотвращения старческой астении у пациента, причем способ включает: выявление пациента, желающего или нуждающегося в лечении или профилактике старческой астении, и введение указанному пациенту рекомбинантного агониста TLR5, при этом рекомбинантный агонист TLR5 не слит с патогенным белковым антигеном.

[039] В некоторых вариантах осуществления старческая астения включает увеличение числа нарушений основных физиологических функций, снижение способности к регенерации, нарушение заживления ран и повышенный риск связанных с возрастом заболеваний. Например, в некоторых вариантах осуществления старческая астения связана с естественным старением или ускоренным старением. Старческую астению можно измерить с помощью любого количества индексов или тестов, известных специалисту в данной области техники. Например, один такой индекс, физиологический индекс старческой астении (PFI), включает измерение одного или более параметров, выбранных из силы мышц кисти, систолического артериального давления, диастолического артериального давления, объема кровотока, количества нейтрофилов в крови, процента нейтрофилов в крови, количества моноцитов крови, процента моноцитов

в крови, количества лимфоцитов, количества красных кровяных телец, уровней гемоглобина, уровней гематокрита, среднего корпускулярного объема, средних уровней корпускулярного гемоглобина, средней концентрации корпускулярного гемоглобина и уровней цитокинов, полученных из кератиноцитов. Отклонение от эталонного стандарта у любого отдельного человека известно как недостаточность, а общая средняя оценка PFI человека представляет собой отношение недостаточности к общему количеству измеренных параметров.

[040] Старческая астения может проявляться как уязвимость перед стрессорами и снижение способности противостоять стрессу. Например, описание из Buchner and Wagner 1992 *Clin Geriatr Med.* 1992 Feb;8(1):1-17 полностью включено в данный документ посредством ссылки. Старческая астения может проявляться как потеря сложности гомеостатических механизмов (например, взаимосвязанности и/или обратной связи или прямой связи). Например, описание из Lipsitz 2002 *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Mar;57(3):B115-25 полностью включено в данный документ посредством ссылки. Старческая астения может также проявляться в виде неиспользования и/или уменьшения потока энергии через организм, как описано в Bortz 2002, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 May;57(5):M283-8, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Старческая астения также может проявляться как нарушение гомеостатической регуляции, как описано Ferrucci 2005 *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 56, который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[041] Существует несколько комплексных подходов к количественной оценке связанного со старением увеличения числа недостаточностей и старческой астении у людей и животных. Отдельные организмы отличаются по их состоянию здоровья и скорости старения. Чтобы учесть такую неоднородность, был введен индекс старческой астении (FI) в виде оценки в баллах, которая представляет собой отношение недостаточностей, имеющихся у человека, к общему количеству недостаточностей, рассматриваемых в исследовании. Изменения в FI характеризуют скорость старения индивидуума. Аналогичный подход был применен к лабораторным животным. Индекс старческой астении считается надежным и общепринятым показателем «биологического возраста» и степени ухудшения общего здоровья, свидетельствующим о снижении качества жизни.

[042] В определенных аспектах и вариантах осуществления, предложенные в данном документе, включают способы облегчения и/или лечения или предотвращения старческой астении и/или снижения индекса старческой астении у пациента. Старческую астению

можно оценить любым из многих способов, известных в данной области техники. Например, старческая астения и способы оценки старческой астении / индекс старческой астении описаны в Hubbard, *et al.*, *Ageing*, опубликованном в электронном виде, ноябрь 2008, стр. 115-118; Cesari, *et al.*, *Age and Ageing*, 43:10-12, 2014; и Mohler *et al.*, *Experimental Gerontology*, 54:6-13, 2014, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

[043] В различных вариантах осуществления индекс старческой астении рассчитывается, как описано в публикации заявки на патент США № 2015/0285823, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, приводится описание определения индекса старческой астении. Индекс старческой астении был разработан для оценки соответствия астении организмов одного и того же хронологического возраста с учетом того, что хронологический возраст не всегда отражает биологический возраст. На основе параметров из шестнадцати пунктов (которые включают измерения массы, силы мышц кисти, артериального давления, общий анализ крови, анализ уровня цитокинов) FI рассчитывается как отношение общего количества измеренных недостаточностей, и им присваивается оценка FI между 0 (отсутствие недостаточностей = соответствие) и 1 (все недостаточности есть = слабый). Следовательно, более высокий FI свидетельствует о более плохом здоровье организма. В этом отношении FI предоставляется как полезный инструмент для оценки «соответствия» «слабым» организмам одного и того же хронологического возраста.

[044] В некоторых вариантах осуществления способы согласно данному изобретению частично устраняют или предотвращают старческую астению у субъекта, измеренную в соответствии с физиологическим индексом старческой астении (PFI), как описано в Antoch *et al.* *Aging*. 2017; 9: 1-12 (полностью включен в данный документ посредством ссылки). Например, PFI может быть определен для отдельного субъекта со ссылкой на молодого эталонного субъекта. Для каждого субъекта измеряются различные параметры. Эти параметры включают неинвазивные измерения, включая возраст, массу тела, силу мышц кисти и диастолическое артериальное давление. Также могут быть определены дополнительные показатели для биохимического анализа крови, включая количество лейкоцитов, количество нейтрофилов, процент нейтрофилов, процент лимфоцитов, процент моноцитов, процент эозинофилов, количество красных кровяных телец, уровни гемоглобина, уровни гематокрита, средний корпускулярный объем, средние уровни корпускулярного гемоглобина, среднюю концентрацию корпускулярного гемоглобина, количество тромбоцитов и средний объем тромбоцитов. Для каждого параметра

рассчитываются среднее значение и стандартное отклонение. Субъекты, отличающиеся более чем на одно стандартное отклонение (станд. откл.) от среднего значения по любому отдельному параметру, исключаются из эталонной группы. Значение каждого параметра, измеренного для субъектов старшего возраста, сравнивается с соответствующим значением для эталонной группы и присваивается оценка. Значениям, отличающимся менее чем на 1 стандарт. откл., присваивается оценка 0 (отсутствие недостаточности в пределах диапазона эталонной группы). Значения, которые отличаются на одно стандарт. откл., оценивают как 0,25 (минимальная недостаточность). Значения, которые отличаются от соответствующих значений в эталонной группе на 2 стандарт. откл., оценивают как 0,5, а те, которые отличаются на 3 стандарт. откл., присваивается оценка 0,75. Если значение отличается на 3 стандарт. откл., его оценивают как 1 (острая недостаточность). Количество недостаточностей, проявляемых отдельным субъектом, рассчитывается как отношение к общему количеству измеренных параметров и называется физиологическим индексом старческой астении (PFI).

[045] В некоторых вариантах осуществления способы согласно данному изобретению частично устраняют или облегчают и/или лечат или предотвращают старческую астению у субъекта, как определено с помощью PFI. Например, введение субъекту рекомбинантного агониста TLR5 для частичного устранения или облегчения и/или лечения или предотвращения старческой астении может привести к снижению оценки PFI. В некоторых вариантах осуществления оценка PFI субъекта снижена на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100%. В некоторых вариантах осуществления оценка PFI субъекта снижается на около 25-75%, около 25-50% или на около 50-75%. В дополнительных вариантах осуществления оценка PFI субъекта снижается до не более 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1 или 0,5.

[046] Кроме того, старческая астения как увеличение числа недостаточностей может быть измерена с помощью индекса старческой астении Роквуда, как описано в Rockwood *et al.*, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jul;62(7):722-727, который полностью включен в полном объеме посредством ссылки. В вариантах осуществления согласно данному

изобретению способы частично устраняют или предотвращают старческую астению, оцениваемую при помощи индекса старческой астении Роквуда.

[047] Старческая астения как биологический синдром пониженного резерва, возникающий в результате кумулятивного снижения во многих физиологических системах, может быть измерена при помощи оценки старческой астении методом Фрид, как описано в Fried *et al.*, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56, которая полностью включена посредством ссылки. Оценка старческой астении методом Фрид включает физический фенотип старческой астении (PFP -англ.: Physical Frailty Phenotype), для которого измеряются различные параметры, такие как потеря веса более чем на 10 фунтов; слабость по отношению к силе мышц кисти; самооценка истощения; скорость ходьбы на 15 футов; и количество физической активности в килокалориях в неделю. Оценка старческой астении методом Фрид включает баллы: 0 (отсутствие старческой астении), 1-2 (умеренная старческая астения) и больше или равно 3 (старческая астения). В различных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению частично устраняют или облегчают и/или лечат или предотвращают старческую астению у субъекта, как определено с помощью оценки старческой астении методом Фрид. Например, введение субъекту рекомбинантного агониста TLR5 для частичного устранения или ослабления и/или лечения или предотвращения старческой астении может привести к снижению оценки старческой астении по методу Фрид с 3 до 2, от 3 до 1, от 3 до 0, от 2 до 1, от 2 до 0 или от 1 до 0. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления введение рекомбинантного агониста TLR5 субъекту с целью частичного устранения или ослабления и/или лечения или предотвращения старческой астении приводит к отсутствию увеличения оценки старческой астении по методу Фрид у субъекта.

[048] Старческую астению также можно определить по шкале FRAIL, как описано в Abellea Van Kan *et al.*, *J Am Med Dir Assoc*. 2008 Feb;9(2):71-2. doi: 10.1016/j.jamda.2007.11.005, который полностью включен посредством ссылки. Параметры, измеряемые по шкале FRAIL, включают ощущение постоянной усталости; выносливость (способность подняться на один лестничный пролет); движение (возможность пройти один квартал); более пяти болезней; и более 5%-ная потеря веса. Шкала FRAIL включает баллы: 0 (отсутствие старческой астении), 1-2 (умеренная старческая астения) и больше или равно 3 (старческая астения). В различных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению частично устраняют или облегчают старческую астению у субъекта, как определено согласно оценки по шкале FRAIL. Например, введение субъекту рекомбинантного агониста TLR5 с целью

частичного устранения или облегчения старческой астении может привести к снижению оценки по шкале FRAIL с 3 до 2, с 3 до 1, с 3 до 0, с 2 до 1, с 2 до 0, или с 1 до 0. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления введение рекомбинантного агониста TLR5 субъекту с целью частичного устранения или облегчения и/или лечения или предотвращения старческой астении приводит к отсутствию увеличения оценки по шкале FRAIL у субъекта.

[049] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы улучшают (или снижают) индекс старческой астении, или задерживают, или замедляют прогрессирование старческой астении согласно по меньшей мере одному принятому показателю старческой астении. В некоторых вариантах осуществления способы, как предусмотрено в данном документе, улучшают (или снижают) индекс старческой астении, или задерживают, или замедляют прогрессирование старческой астении согласно по меньшей мере одному принятому показателю старческой астении, выбранному из индекса старческой астении (FI), физиологического индекса старческой астении (PFI), оценки старческой астении методом Фрид, индекса старческой астении Роквуда, шкалы FRAIL и модифицированного индекса старческой астении.

[050] В некоторых вариантах осуществления старческая астения включает низкую мышечную массу, слабость, истощение, низкий расход энергии и/или медленную скорость ходьбы. В вариантах осуществления данные способы уменьшают или предотвращают начало или развитие одного или более из следующего: низкая мышечная масса, слабость, истощение, низкий расход энергии и/или низкая скорость ходьбы.

Связанные с возрастом заболевания и расстройства

[051] В данном изобретении рассматриваются способы, включающие введение агониста рекомбинантного TLR5, который не слит с патогенным белковым антигеном. В различных вариантах осуществления рекомбинантный агонист TLR5 частично устраняет клеточное старение у пациента, имеющего связанное с возрастом заболевание или расстройство.

[052] В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой злокачественное новообразование, связанное с возрастом заболевание, связанное с курением заболевание, или морщины на коже.

[053] Например, в некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, предназначены для предотвращения или лечения связанных с возрастом заболеваний или расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, диабет типа II,

дегенерация желтого пятна, связанные с хроническим воспалением патологии (например, артрит), и/или предназначены для предотвращения развития типов злокачественного новообразования, которые, как известно, связаны со старением (например, рака простаты, меланомы, рака легкого, рака толстой кишки и т. д.), и/или предназначены для восстановления функции и морфологии стареющих тканей (например, кожи или простаты), и/или с целью улучшения морфологии ткани, поврежденной накопившимися стареющими клетками (например, косметическая обработка пигментных поражений кожи), и/или предназначены для улучшения результатов лечения злокачественного новообразования с помощью лучевой терапии или химиотерапии, и/или предназначены для предотвращения рецидивирующего и метастатического заболевания у онкологических больных путем элиминации спящих раковых клеток. Изобретение подходит для профилактики и/или лечения заболеваний человека и отличных от человека животных и расстройств, связанных со старением и возрастом.

[054] В различных примерах изобретение относится к способам лечения индивидуума, подозреваемого в наличии или имеющем риск развития связанного с возрастом заболевания или расстройства, включая, но не обязательно ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, диабет типа II, дегенерацию желтого пятна или заболевание, включающее хроническое воспаление, включая, но не обязательно ограничиваясь артритом.

[055] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, или для лечения пациента, идентифицированного как имеющий или имеющий риск развития сердечно-сосудистого заболевания или расстройства, воспалительного заболевания или расстройства, легочного заболевания или расстройства, неврологического заболевания или расстройства, метаболического заболевания или расстройства, дерматологического заболевания или расстройства, связанного с возрастом заболевания или расстройства, связанного с преждевременным старением заболевания, и нарушения сна.

[056] Способы, предложенные в данном документе в определенных аспектах и вариантах осуществления, применимы для лечения или предотвращения дегенеративных заболеваний, сопровождающих старение. Более конкретно, способы, предложенные в данном документе, могут обеспечить улучшения в 1) снижении скорости потери жировой ткани, 2) снижении скорости уменьшения диаметра мышечных волокон, и 3) снижении скорости ухудшения оттенка кожи с течением времени. Эти эффекты, вероятно, будут более резко выражены у пожилых пациентов, получающих определенный препарат или

вид лечения, то есть у тех, кто старше 50 лет, особенно у тех, кто старше 60 лет или старше, например, 65 лет, 70 лет и 75 лет и старше. Кроме того, в число кандидатов-пациентов, получающих определенный препарат или вид лечения, входят те, чей образ жизни вызывает эффекты ускорения старения, в том числе курильщики и потребители табака, злоупотребляющие алкоголем и наркотическими средствами, любители загара и т.п.

[057] Конкретные патологические состояния и заболевания или расстройства, которые лечат данными способами, в различных вариантах осуществления, включают саркопению. Саркопения характеризуется, прежде всего, атрофией мышц (уменьшением размера мышцы), а также снижением «качества» мышечной ткани, вызванным такими факторами, как замена мышечных волокон жиром, увеличение фиброза, изменения в метаболизме мышц, окислительный стресс и дегенерацию нервно-мышечного синапса. В совокупности эти изменения приводят к прогрессирующей потере мышечной функции и старческой астении.

[058] Другие патологические состояния, которые лечат данным способом в различных вариантах осуществления, включают катаракту и так называемые «признаки старения», такие как морщины и изменение цвета кожи, а также общий тонус кожи. Ожидается, что лечение данным способом снизит скорость, с которой уменьшаются жир и мышцы, поддерживающие тонус кожи, так что морщины на коже также уменьшаются, замедляются в развитии или устраняются. Также ожидается, что лечение положительно скажется на скорости образования катаракты в глазу.

Ускоренное старение (злокачественное новообразование и прогероидный синдром)

[059] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы замедления ускоренного старения у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к введению рекомбинантного агониста TLR5, например, флагеллина или агента на основе флагеллина (такого как энтолимод) субъекту или пациенту для замедления ускоренного старения, связанного со злокачественным новообразованием и/или лечением злокачественного новообразования, или связанного с прогероидными синдромами.

[060] Воздействие генотоксических способов лечения или окружающей среды на молодых людей связано с высоким риском преждевременного развития множества связанных со старением патологических состояний, перечисленных выше и считающихся ускоренным старением.

[061] Одним из наиболее распространенных способов лечения этого типа является лечение злокачественного новообразования. Лечение злокачественного новообразования часто включает воздействие генотоксических стрессов на людей и животных, в результате чего остается множество нормальных клеток с поврежденной ДНК, что вызывает накопление стареющих клеток и приобретение хронического системного воспаления. Эти патологические состояния повышают риск множества заболеваний или расстройств, как правило, связанных с естественным старением, таких как нарушение функции щитовидной железы, сниженная минеральная плотность костной ткани и увеличенная потеря костной массы, бесплодие, нарушение регенерации тканей, кардиотоксичность, фиброз легких и хроническое стерильное воспаление.

[062] В различных вариантах осуществления рак, который лечат, выбран из базальноклеточной карциномы, рака желчных путей; рака мочевого пузыря; рака кости; рака головного мозга и центральной нервной системы; рака молочной железы; рака брюшины; рака шейки матки; хориокарциномы; рака толстой и прямой кишки; рака соединительной ткани; рака пищеварительной системы; рака эндометрия; рака пищевода; рака глаза; рака головы и шеи; рака желудка (включая рак желудочно-кишечного тракта); глиобластомы; карциномы печени; гепатомы; внутриэпителиального новообразования; рака почек; рака гортани; лейкоза; рака печени; рака легкого (например, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого); меланомы; миеломы; нейробластомы; рака полости рта (губы, языка, рта и глотки); рака яичников; рака поджелудочной железы; рака простаты; ретинобластомы; рабдомиосаркомы; рака прямой кишки; рака дыхательной системы; карциномы слюнной железы; саркомы; рака кожи; плоскоклеточного рака; рака желудка; рака яичек; рака щитовидной железы; рака матки или эндометрия; рака мочевыводящей системы; рака вульвы; лимфомы, в том числе, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, а также В-клеточной лимфомы (в том числе фолликулярной неходжкинской лимфомы (НХЛ) низкой степени злокачественности; НХЛ из малых лимфоцитов (SL); фолликулярной НХЛ средней степени злокачественности; диффузной НХЛ средней степени злокачественности; иммунобластной НХЛ высокой степени злокачественности; лимфобластной НХЛ высокой степени злокачественности; мелкоклеточной НХЛ с нерассеченными ядрами высокой степени злокачественности; НХЛ с массивным поражением лимфатических узлов; мантийноклеточной лимфомы; СПИД-ассоциированной лимфомы; и макроглобулинемии Вальденстрема; хронического лимфолейкоза (ХЛЛ); острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ); волосатоклеточного

лейкоза; хронического миелоцитарного лейкоза; а также других карцином и сарком; и посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства (PTLD), а также аномальной пролиферации сосудов, связанной с факоматозами, отека (например, связанных с опухолями головного мозга) и синдрома Мейгса.

[063] Ускорение старения у выживших после злокачественного новообразования особенно хорошо документировано у людей, которые успешно лечились от злокачественного новообразования в детстве. Фактически, взрослые, получающие лечение от злокачественного новообразования в детстве, подвергаются повышенному риску раннего развития хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистая, легочная, печеночная, почечная и гонадная дисфункция, а также вторичные злокачественные новообразования и повышенный уровень смертности. Показатели хронических заболеваний среди выживших в возрасте 20 лет аналогичны показателям среди братьев и сестер в возрасте 50 лет. Также сообщается о повышенных показателях других связанных со старением патологических состояний, таких как когнитивная дисфункция и снижение мышечной силы, среди людей, переживших злокачественное новообразование в детстве, и они появляются на десятилетия раньше, чем ожидалось. Это и другие исследования демонстрируют, что некоторые люди, пережившие злокачественное новообразование в детстве, имеют физиологической фенотип старческой астении, совместимый с фенотипом пожилых людей. Физиологическая старческая астения у выживших после трансплантации гемопоэтических клеток (НСТ) также предполагает ускоренное старение и является предиктором преждевременной смерти. Показатели старческой астении среди выживших после НСТ были в восемь раз выше, чем среди их братьев и сестер. Среди выживших после НСТ по меньшей мере через 10 лет после трансплантации 15-летняя кумулятивная частота тяжелых / угрожающих жизни / смертельных патологических состояний составила 41%.

[064] В различных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению включают лечение или предотвращение преждевременного ускоренного старения. В некоторых вариантах осуществления ускоренное старение является симптомом любого из прогероидных синдромов, включая, помимо прочего, синдром преждевременного старения Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), синдром Вернера (WS), синдром Блума (BS), синдром Ротмунда-Томсона (RTS), синдром Коккейна (CS), пигментную ксеродерму (XP), трихотиодистрофию (TTD), комплекс синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой (XP-CS) или рестриктивную дермопатию (RD). Субъекты, страдающие одним из этих

заболеваний или расстройств, как правило, имеют меньшую продолжительность жизни (то есть, продолжительность жизни человека).

[065] В различных вариантах осуществления способы согласно изобретению модулируют (например, повышают или снижают) уровни воспаления у субъекта. «Воспаление» представляет собой нормальную реакцию на множество острых стрессов на организм, включая инфекцию, жар и травму. Другие типы воспаления включают повышенные уровни провоспалительных цитокинов, обнаруживаемых в тканях и системно в плазме. Воспаление может быть связано с инфекциями, но оно возникает в ответ практически на любой тип травмы или угрозы, включая физическую травму, холод, ожоги от излучения, тепла или корродирующих веществ, химические раздражители, бактериальные или вирусные патогены, локальную гипоксию (ишемию), или реперфузию (внезапную реинфузию кислорода в ишемизированную ткань) и другие. Он включает классические симптомы, покраснение, жар, отек и боль, и может сопровождаться снижением функции воспаленного органа или ткани. Это обобщенная реакция, включающая несколько эффектов, которые могут иметь тенденцию бороться с вредным агентом, который может присутствовать в месте, где была обнаружена травма или угроза, или она может иметь тенденцию сдерживать травму или угрозу в ее первоначальном положении, чтобы предотвратить ее быстрое распространение. Воспаление представляет собой защитную реакцию, направленную на устранение или нейтрализацию повреждающих раздражителей и восстановление целостности тканей. Подобно периферическому воспалению, нейровоспаление может стать вредным процессом, и в настоящее время широко признано, что оно может вносить вклад в патогенез многих заболеваний центральной нервной системы. Воспаление ЦНС обычно связано с некоторой степенью повреждения тканей, включая потерю миелиновых оболочек или потерю аксонов, и является центральной темой у пациентов-людей с MS. Уровень воспаления можно определить количественно, выполнив простой анализ крови на определенное соединение, называемое С-реактивным белком, или СРБ.

[066] В различных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению снижают уровни стерильного хронического системного воспаления у субъекта. «Стерильное хроническое системное воспаление», называемое «воспалительным процессом», является признаком старения. Хроническое воспаление со временем вызывает повреждение систем органов, таких как сердце, мозг и почки, что приводит к инвалидности или преждевременной смерти. Кровеносные сосуды, снабжающие эти органы, уязвимы для воспаления, что приводит к утолщению стенок сосудов и сужению

кровотока. Повышенные уровни СРБ, измеряемые в различные моменты времени, являются индикатором хронического воспаления у людей. Исследования продемонстрировали, что повышенный уровень СРБ коррелирует с повышенным риском сердечного приступа и инсульта. Старение представляет собой сложный процесс, который является результатом сочетания факторов окружающей среды, генетических, эпигенетических и стохастических факторов. Хронический провоспалительный статус - характерная черта старения. Это хроническое системное воспаление низкой степени, возникающее при отсутствии явной инфекции (стерильное воспаление), было определено как «воспаление» и представляет собой значительный фактор риска заболеваемости и смертности у пожилых людей. Prattichizzo et al. в (Inflammaging” as a Druggable Target: A Senescence-Associated Secretory Phenotype-Centered View of Type 2 Diabetes) *Oxid Med Cell Longev.* 2016 и Nasi et al в (Aging and inflammation in patients with HIV infection), *Clin Exp Immunol.* 2016 May 20, исследуют связь между старением и воспалением.

[067] В различных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению лечат или предотвращают связанные с возрастом заболевания или расстройства у субъекта. Термин «связанное с возрастом заболевание или расстройство» включает, но не ограничивается этим, заболевание или расстройство у взрослых, такое как злокачественное новообразование, метаболическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, связанное с курением заболевание, или морщины на коже. Злокачественное новообразование включает, но не ограничивается ими, рак простаты, рак толстой кишки, рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода, гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак яичников или рак груди. Связанное с возрастом или связанное с курением заболевание или расстройство включает сердечно-сосудистое заболевание, цереброваскулярное заболевание, заболевание периферических сосудов, болезнь Альцгеймера, остеоартрит, сердечную диастолическую дисфункцию, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, аневризму аорты или эмфизему.

[068] В различных вариантах осуществления способы согласно данному изобретению опосредуют омоложение у субъекта. Термин «омоложение» относится к результатам уменьшения или предотвращения прогрессирования старения и/или уменьшения или предотвращения прогрессирования связанного с возрастом заболевания или расстройства. Термин «омоложение» относится к процессу улучшения параметров индекса старческой астении и/или других маркеров фенотипов стареющих клеток или маркеров состояний связанных с возрастом заболеваний или расстройств, например, улучшения мышечной

выносливости или силы, улучшения толерантности к глюкозе, уменьшения присутствия системных или местных воспалительных цитокинов, улучшенная функция митохондрий и стирание эпигенетических модификаций, участвующих в фенотипе клеточного старения. В некоторых вариантах осуществления потеря или снижение экспрессии по меньшей мере одного из маркеров, идентифицированных как имеющие повышенную экспрессию в макрофагах жировой ткани (ATM), от мышей старшего возраста (Garg, S. K. *et al. Crit Rev Immunol.* 2014; 34(1):1-14.): CD11c, CD206, Mgl1, ИЛ-6, ФНО-альфа, Nos2, Ccr-7, ИЛ-12, Arg1, Ccl-2, Ccr-1, Ccr-5, Ccr-9, Msp-1, Cxcr-3, ИЛ-1-бета также может считаться признаком омоложения.

Продолжительность жизни

[069] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способы увеличения долголетия или продолжительности жизни субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к введению рекомбинантного агониста TLR5, например, флагеллина или агента на основе флагеллина (например, энтолимода) для пациента для увеличения долголетия или продолжительности жизни.

[070] Например, данное изобретение может увеличить долголетие или продолжительность жизни субъекта на по меньшей мере около 5, по меньшей мере около 10, по меньшей мере около 15, по меньшей мере около 20 или по меньшей мере около 25 лет по сравнению с субъектом, которому не вводят рекомбинантный агонист TLR5, описанный в данном документе, и/или в сравнении с расчетом ожидаемой продолжительности жизни, как описано в данном документе. Кроме того, в различных вариантах осуществления данного изобретения предложены способы, которые частично устраняют или замедляют клеточное старение и/или старение иммунной системы у субъекта.

[071] В различных вариантах осуществления увеличение долголетия или продолжительности жизни оценивается относительно сопоставимой популяции. Например, увеличение долголетия или продолжительности жизни оценивается относительно когорты – например, когорты LEB, средней продолжительности жизни когорты родившихся в один год (все люди, родившиеся в данный год) или периода – например, периода LEB, средней продолжительности жизни гипотетической когорты, которая, как предполагается, находится в условиях, от рождения до смерти, с определенным уровнем смертности, наблюдаемым в данный год. Такие оценки могут

быть сделаны относительно различных отчетов долголетия и/или продолжительности жизни в данной области техники (например, Статистика состояния здоровья Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): смертность). В некоторых вариантах осуществления данные способы обеспечивают увеличение долголетия или продолжительности жизни, чем это ожидается относительно сопоставимых популяций. В некоторых вариантах осуществления данные способы обеспечивают увеличение долголетия или продолжительности жизни, чем то, что ожидается относительно различных отчетов о продолжительности жизни в данной области техники (например, Статистика состояния здоровья Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): смертность).

[072] В дополнительных вариантах осуществления увеличение долголетия или продолжительности жизни оценивается со ссылкой на одну или более таблиц смертности для страхования жизни, например, Таблицы продолжительности жизни для социального страхования Соединенных Штатов 1900-2100 годов (актуарное исследование № 120, Белл и Миллер). В некоторых вариантах осуществления данные способы обеспечивают увеличенный период долголетия или продолжительности жизни, чем ожидается по одной или более таблиц смертности для страхования жизни.

Субъекты

[073] Предложенные в данном документе способы можно использовать для пациента, который представляет собой млекопитающее, включая людей и отличных от человека млекопитающих. Отличные от человека млекопитающие, которых лечили с использованием настоящих способов, включают одомашненных животных (т.е. собак, кошек, мышей, грызунов и зайцеобразных) и сельскохозяйственных животных (быков, лошадей, овец, свиней). В различных примерах индивидуум, которому вводят соединение или композицию, представляет собой индивидуум, который находится в группе риска, подозревается в наличии или у него диагностировано связанное с возрастом заболевание или расстройство.

[074] В различных вариантах осуществления данного изобретения пациент является молодым человеком, человеком среднего возраста или пожилым человеком. Например, в некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет от около 18 до около 35 лет, или от около 18 до около 30 лет, или от около 18 до около 25 лет, или от около 18 до около 20 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет от около 36 до около 55 лет, или от около 40 до около 55 лет, или от около 45 до около 55 лет, или от около 36 до около 50 лет, или от около 36 до около 45 лет, или от около 36 до

около 40 лет, или от около 40 до около 50 лет, или от около 45 до около 55 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет от около 56 до около 85 лет, или от около 60 до около 85 лет, или от около 65 до около 85 лет, или от около 70 до около 85 лет, или от около 75 до около 85 лет, или от 80 до около 85 лет, или от 56 до около 80 лет, или от 56 до около 75 лет, или от 56 до около 70 лет, или от 56 до около 65 лет, или от 56 до около 60 лет, или от около 60 лет до около 80 лет, или от около 65 лет до около 75 лет.

[075] В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет около 1, или около 2, или около 3, или около 4, или около 5, или около 6, или около 7, или около 8, или около 9, или около 10, или около 11, или около 12, или около 13, или около 14, или около 15, или около 16, или около 17, или около 18, или около 19, или около 20, или около 21, или около 22, или около 23, или около 24, или около 25, или около 26, или около 27, или около 28, или около 29, или около 30, или около 31, или около 32, или около 33, или около 34, или около 35, или около 36, или около 37, или около 38, или около 39, или около 40, или около 41, или около 42, или около 43, или около 44, или около 45, или около 46, или около 47, или около 48, или около 49, или около 50, или около 51, или около 52, или около 53, или около 54, или около 55, или около 56, или около 57, или около 58, или около 59, или около 60, или около 61, или около 62, или около 63, или около 64, или около 65, или около 66, или около 67, или около 68, или около 69, или около 70, или около 71, или около 72, или около 73, или около 74, или около 75, или около 76, или около 77, или около 78, или около 79, или около 80, или около 81, или около 82, или около 83, или около 84, или около 85 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет по меньшей мере 55 лет.

[076] Специалист в данной области техники должен учитывать, что возрастные диапазоны в отношении определений «молодой», «средний возраст» и «пожилой» могут варьироваться в зависимости от географического региона, среди других факторов. В Petru, *Gerontologist* 2002 Feb;42(1):92-9 описаны связанные с возрастом определения и полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[077] В вариантах осуществления биологический пол пациента является мужским или женским. В вариантах осуществления биологический пол пациента является мужским. В вариантах осуществления биологический пол пациента является женским.

[078] В вариантах осуществления биологический пол пациента является мужским, а пациент имеет средний возраст (например, от около 36 до около 55 лет, или от около 40 до

около 55 лет, или от около 45 до около 55 лет, или от около 36 до около 50 лет, или от около 36 до около 45 лет, или от около 36 до около 40 лет, или от около 40 до около 50 лет, или от около 45 до около 55 лет). В некоторых вариантах осуществления данные способы, например, применительно к пациенту мужского пола среднего возраста, предотвращают или уменьшают тяжесть одного или более видов старческой астении и связанных с возрастом заболеваний или расстройств.

[079] В различных вариантах осуществления данного изобретения субъектом является пациент. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек среднего возраста. Например, в некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет от около 35 до 55 лет. В дополнительных вариантах осуществления биологический пол пациента является мужским.

[080] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, пациентом является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, пациентом является человек. В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, пациентом является мужчина.

Агонисты TLR5 и их производные

[081] Toll-подобные рецепторы (TLR) играют центральную роль в инициации клеточных врожденных иммунных ответов. Они распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), которые экспрессируются на инфекционных агентах, и опосредуют продукцию цитокинов, необходимых для развития эффективного иммунитета. Есть 10 генов TLR у людей и 12 у мышей. В частности, Toll-подобный рецептор 5 (TLR5) представляет собой трансмембранный белок, который распознает бактериальный флагеллин и высоко экспрессируется в слизистой оболочке кишечника. Позвоночные организмы распознают присутствие потенциально патогенных бактерий, несущих жгутики, посредством сигналинга, активируемых высокоспецифическим взаимодействием флагеллина с TLR5, которое запускает каскад событий сигнальной трансдукции, направленных на активацию и мобилизацию естественных защитных механизмов врожденного иммунитета. Активация TLR5 энтолимодом (CBLB502), фармакологически полезным производным флагеллина, была способна защитить животных от летального облучения всего тела.

[082] В контексте данного документа термин «агонист TLR5» относится к соединению или пептиду, который избирательно активирует или усиливает нормальную

сигнальную трансдукцию через TLR5. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения агонист TLR5 является рекомбинантным. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5 имеет EC50 менее около 10^{-7} М; или менее 10^{-8} М; или менее 10^{-9} М; или менее 10^{-10} М; или менее 10^{-10} М; или менее 10^{-11} М. В определенных вариантах осуществления агонист TLR5, как предложено в данном документе, имеет EC50 менее около 10^{-7} М; или менее 10^{-8} М; или менее 10^{-9} М; или менее 10^{-10} М; или менее 10^{-10} М; или менее 10^{-11} М в анализе биоактивности флагеллина с использованием клеток HEK-Blue™ -hTLR5 (Invivogen), как описано в Lu Y., *et al.*, *Biotechnol. Bioeng.* 110, 2073–2085 (2013) и в Lu and Swartz, *Sci Rep* 6:18379 (2016) или в аналогичном анализе биоактивности TLR5.

[083] В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5, который не слит с патогенным белком, как предусмотрено в данном документе, представляет собой агент на основе флагеллина. В контексте данного документа термин «флагеллин» означает полипептид флагеллина, содержащийся в различных грамположительных или грамотрицательных видах бактерий. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности флагеллина из 22 видов бактерий представлены на Фиг. 7 публикации патента США № 2003/0044429, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Таким образом, различия в последовательностях между видами включены в значение этого термина. В некоторых вариантах осуществления агент на основе флагеллина в соответствии с данным изобретением включает аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность, или по меньшей мере 85% идентичность, или по меньшей мере 90% идентичность, или по меньшей мере 95% идентичность, или по меньшей мере 97% идентичность, или по меньшей мере 98% идентичность, или по меньшей мере 99% идентичность, или 100% идентичность с одним или более флагеллином из 22 видов бактерий, представленных на Фиг. 7 публикации патента США № 2003/0044429. Аминокислотные последовательности консервативных N- и C-концов (важных для активности TLR5) из 21 вида бактерий представлены на Фиг. 24А и 24В патента США № 8007812, который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[084] В некоторых вариантах осуществления агент на основе флагеллина в соответствии с данным изобретением включает фрагмент белка флагеллина или агент на основе флагеллина. В некоторых вариантах осуществления агент на основе флагеллина или его фрагмент обладает активностью агониста TLR5. В различных вариантах осуществления,

[085] В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5 представляет собой белок флагеллина *Salmonella*, например, рекомбинантный белок флагеллина *Salmonella*. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5 представляет собой белок флагеллина *Salmonella dublin*, например, рекомбинантный белок флагеллин *Salmonella dublin*. В различных вариантах осуществления белок флагеллина *Salmonella dublin* имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, как показано ниже:

MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIA
NRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNQLQRVRELSVQATNG
TNSDSLKSIQDEIQQRLLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGAND
GETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNGPKEATVGDLKSSFKNVTGYDTYAAG
ADKYRVDINS GAVVTDAAAPDKVYVNAANGQLTTDDAENNTAVDLFKT
TKSTAGTAEAKAIAAGAIKGGKEGDTFDYKGVTFITIDTKTGDDGNGKVST
TINGEKVTLTVADIATGAADVNAATLQSSKNVYTSVVNGQFTFDDKTKN
ESAKLSDLEANNAVKGESKITVNGAEYTANATGDKITLAGKTMFIDKTAS
GVSTLINEDAAA KSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITN
LGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQ
NVLSLLR (SEQ ID NO: 27).

[086] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предполагает применение агониста TLR5, содержащего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 87%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99%, или 100% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 27. В различных вариантах осуществления полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, не содержит метку His.

[087] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, агонист TLR5, который не слит с патогенным белковым антигеном, представляет собой энтолимод (CBLB502). Энтолимод (CBLB502) представляет собой полипептид, родственник флагеллину (см., например, Фиг. 7 публикации патента США № 2003/0044429, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки). В контексте данного документа термин «энтолимод» (также известный как «CBLB502») относится к полипептиду, который имеет последовательность SEQ ID NO: 1

заявки на патент WIPO WO/2016/109002 (включенной в данный документ полностью посредством ссылки), как показано ниже:

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT
QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQAS
RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEI
QQRLEEIDRVSNQQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK
SLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAkkSTANPLASIDSAL
SKVDAVRSSLGAIQNRFDsAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNM
SKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 1).

[088] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предполагает применение агониста TLR5, содержащего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 87%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99%, или 100% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 1. В различных вариантах осуществления полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, не содержит метку His.

[089] В некоторых вариантах осуществления аспектов и вариантов, предложенных в данном документе, агонист TLR5, который не слит с патогенным белком, представляет собой агент на основе флагеллина, содержащий полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность или по меньшей мере 85% идентичность, или по меньшей мере 90% идентичность, или по меньшей мере 95% идентичность, или по меньшей мере 97% идентичность, или по меньшей мере 98% идентичность, или по меньшей мере 99% идентичность, или 100% идентичность с одним или более из CBLB502-S33ML (SEQ ID NO: 35 из WO/2016/019034), CBLB502-485CT (CBLB533, SEQ ID NO: 71 из WO/2016/019034), CBLB502-S33MX (CBLB543, SEQ ID NO: 150 из WO/2016/019034), CBLB502 -S33 (SEQ ID NO: 17 из WO/2016/019034), мутант 33ML (SEQ ID NO: 42 из WO 2016/019034) из международной заявки на патент WO 2016/019034 (полностью включенной в данном документе посредством ссылки), как показано ниже соответственно:

CBLB502-S33ML (SEQ ID NO: 35 из WO/2016/019034)

MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL
NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQQTQFN

GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGG
GGGILDSMGTLINEAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNR
FDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQ
ANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG (SEQ ID NO: 2);

CBLB502-485CT (CBLB533, SEQ ID NO: 71 из WO/2016/019034)

MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL
NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFN
GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN
PLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDFAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD
YATEVSNMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG (SEQ ID NO: 3);

CBLB502-S33MX (CBLB543, SEQ ID NO: 150 из WO/2016/019034)

MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGAL
NEINNNLQRVRELSVQATAGANADAALKAIQAEIQQRLEEIDRVSQQTQA
AAVKVLSDNAMAIQVGANDGAAITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGST
ANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDFAITNLGNTVTNLNSARSRIED
ADYATEVSQMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHH
HG (SEQ ID NO: 4);

CBLB502-S33 (SEQ ID NO: 17 из WO/2016/019034)

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKD
DAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRE
LSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSDNQMK
KIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLI
NEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDFAITNLGNTV
TNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSL
LR (SEQ ID NO: 5); и

Мутант 33ML (SEQ ID NO: 42 из WO/2016/019034)

MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGAL
NEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFN
GVKVLSDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTAN
PLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDFAITNLGNTVTNLNSARSRIEDAD
YATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
(SEQ ID NO: 6).

[090] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предполагает применение агониста TLR5, содержащего полипептид, имеющий аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 87%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99%, или 100% идентичность последовательности с одной или более из SEQ ID NO: 2 -6. В различных вариантах осуществления полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, не содержит метку His.

[091] В некоторых вариантах осуществления аспектов и вариантах осуществления, предложенных в данном документе, агонист TLR5, который не слит с патогенным белком, представляет собой агент на основе флагеллина, содержащий полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность или по меньшей мере 85% идентичность, или по меньшей мере 90% идентичность, или по меньшей мере 95% идентичность, или по меньшей мере 97% идентичность, или по меньшей мере 98% идентичность, или по меньшей мере 99% идентичность, или 100% идентичность с одной или более из SEQ ID NO: 243-252 из международной заявки на патент WO 2016/019134 (полностью включенной в данный документ посредством ссылки), как показано ниже, соответственно:

SEQ ID NO: 243 из WO 2016/019134

MGHHHHHHSGMEEFNMRINTNVAAMNTYSRLTAANTAKSNSLAKLSSG
LRINKAGDDAAGLAISEKMKSQIGGLTQAKRNAQDGLSLVQTAEGALNET
HSILERMRLAVQGSNGTLTSSDRGSINKELKALHQELTRISNTTEFNTQK
LFSQTKQKSVTFTFQIGANAGQTLSSVAITAMSGEALLVSTDAKFSLNAAG
TNAGAMIKSIDAAIAKVSDQRADLGAVQNRLEHTINNLTATNENLSDANS
RIRDVDMAEEMMTFTKSNILSQAATSMLAQANAMPNSVLNLLQG (SEQ
ID NO: 7);

SEQ ID NO: 244 из WO 2016/019134

MGHHHHHHSGMRINHNISALNAWRNIDQTQYSMSKTLERLSSGLRINRA
GDDAAGLAISEKMRGQIKGLNMAIKNAQDAISLIQTAEGALTEVHSILQR
MRELAVQAASDTNTNVNVDREIQKEIDQLREEIDRIARTTEFNTKKLLDGK
LEGFRSQVDAKVVTGGNINVQLGTVSSKAVEGTYVIEVGAAERAIMVVD
AAIHRVSTARAALGAIQNRLEHTISNLGVAAENLTAAESRIRDADMAKEM
MEFTKQQILLQSSMAMLAQSNTLPQNVLQLMR (SEQ ID NO: 8);

SEQ ID NO: 245 из WO 2016/019134

MGHHHHHHSGLNMAIKNAQDAISLIQTAEGALTEVHSILQRMRELAVQA
ASDTNTNVDREIQKEIDQLREEIDRIARTTEFNTKKLLDGKLEGFRSQVD
AKVVTGGNINVQLGTVSSKAVEGTYVIEVGAAERAIMVVDAAIHRVSTA
RAALGAIQNRLEHTISNLG (SEQ ID NO: 9);

SEQ ID NO: 246 и3 WO 2016/019134

MGHHHHHHSGLRINNIEALNAWRALNSTSNALQKSMEKLSSGLRIN
RAGDDAAGLAISEKLRAQIRGLNQAIRNAQDGISLIQTAEGGLSEIQNILQ
RMRELGVQAANGTLNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATEFNTKNLLAV
STGLVVTLQVGANAGQVIAFTIDNAGTASLGLSSADLAINDNASASAFISK
VDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLGIASENLSASESRIRDVDMAAE
MMNFTKNQILQQAGVAILAQANQAPQAVLQLLR (SEQ ID NO: 10);

SEQ ID NO: 247 и3 WO 2016/019134

MGHHHHHHSGLNQAIRNAQDGISLIQTAEGGLSEIQNILQRMRELGVQAA
NGTLNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATEFNTKNLLAVSTGLVVTLQVG
ANAGQVIAFTIDNAGTASLGLSSADLAINDNASASAFISKVDSALQKVSTY
RANLGSIQNRLEHTIANLG (SEQ ID NO: 11);

SEQ ID NO: 248 и3 WO 2016/019134

MGHHHHHHSGLNQAIRNAQDGISLIQTAEGGLSEIQNILQRMRELGVQAA
NGTLNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATEFNTKNLLAAGTASLGLSSAD
LAINDNASASAFISKVDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLG (SEQ ID
NO: 12);

SEQ ID NO: 249 и3 WO 2016/019134

MGHHHHHHSASAFISKVDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIANLGPDGL
NQAIRNAQDGISLIQTAEGGLSEIQNILQRMRELGVQAANGTLNNQDISAI
TTELNQLFNEIDRIA (SEQ ID NO: 13);

SEQ ID NO: 250 и3 WO 2016/019134

MGHHHHHHSNNQDISAITTELNQLFNEIDRIAGATGSGGLSEIQNILQRM
RELGVQAANGTLNGGSASAFISKVDSALQKVSTYRANLGSIQNRLEHTIAN
LG (SEQ ID NO: 14);

SEQ ID NO: 251 и3 WO 2016/019134

MGHHHHHHHSGLAQASRNAQDAISIAQTAEGALDETQSILQRVRELGVQG
ANGTLTADDINALQAEVDQLIAEIDRIAGATEFNTQNLLDGSFTTKAFQV
GANSQGQNM TL TIGKMDTTTLGLSSADLAINDNAFANGAISTVDSALQKVS
AERAKLGAIQNRLEHTIANLG (SEQ ID NO: 15); и

SEQ ID NO: 252 из WO 2016/019134

MGHHHHHHHSGLAQASRQAQDAISIAQTAEGALDETQSILQRVRELGVQG
ADGTLTADDIDALQAEVDQLIAEIDRIAGATEFATQKLLDGSFTTKAFQV
GAASGQDVTLTIGKVDTTLGLSSADLAIDSAAFADGAISTVDSALQKVS
AERAKLGAIQNRLEHTIAQLG (SEQ ID NO: 16).

[092] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предполагает применение агониста TLR5, содержащего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 87%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99%, или 100% идентичность последовательности с одной или более из SEQ ID NO: 7-16. В различных вариантах осуществления полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, не содержит метку His.

[093] В некоторых вариантах осуществления аспектов и вариантах осуществления, предложенных в данном документе, агонист TLR5, который не слит с патогенным белком, представляет собой агент на основе флагеллина, содержащий полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность или по меньшей мере 85% идентичность, или по меньшей мере 90% идентичность, или по меньшей мере 95% идентичность, или по меньшей мере 97% идентичность, или по меньшей мере 98% идентичность, или по меньшей мере 99% идентичность, или 100% идентичность с одной или более из SEQ ID NO: 10, 12, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, или 44 из международной заявки на патент WO 2006/069198 (полностью включенной в данный документ посредством ссылки), как показано ниже, соответственно:

SEQ ID NO: 10 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT
QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQAS
RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEI
QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK

SLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAkkSTANPLASIDSAL
SKVDAVRSSLGAIQNRFDsAITNL (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 12 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRN
ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQ
RLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL
GLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAkkSTANPLASIDSALS
KVDVAVRSSLGAIQNRFDsAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSK
AQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 30 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT
QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQAS
RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEI
QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK
SLGLIPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAkkSTANPLASIDSALS
KVDVAVRSSLGAIQNRFDsAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQ
QAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 32 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRN
ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQ
RLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL
GLIPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAkkSTANPLASIDSALS
KVDVAVRSSLGAIQNRFDsAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQ
AGTSVLAQANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 34 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT
QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQAS
RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEI
QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIIPGI
SGGGGGILDSMGTLINEDAAAkkSTANPLASIDSALS
KVDVAVRSSLGAIQNRFDsAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSV
LAQANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 36 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRN
ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQ
RLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIIPGISG
GGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQN
RFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLA
QANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 38 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT
QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQAS
RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEI
QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK
SLGLIPGISGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAV
RSSLGAIQNRFD SAITNL (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 40 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT
QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQAS
RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEI
QQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIIPGI
SGGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAI
QNRFD SAITNL (SEQ ID NO: 17);

SEQ ID NO: 42 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLT
QNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIA NRFTSNIKGLTQAS
RNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEI
QQRLEEIDRVSNQIPGISGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASID
SALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVS
NMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 17); и

SEQ ID NO: 44 из WO 2006/069198

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRN
ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQ
RLEEIDRVSNQIPGISGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSAL

SKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNM
SKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR (SEQ ID NO: 17).

[094] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение предполагает применение агониста TLR5, содержащего полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 87%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, или по меньшей мере около 99%, или 100% идентичность последовательности с одной или более из SEQ ID NO: 17-26. В различных вариантах осуществления полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, не содержит метку His.

[095] Примеры патогенного белкового антигена, который в некоторых вариантах осуществления не будет сливаться с агонистом TLR5 и/или агентом на основе флагеллина, как описано в данном документе, включает α -спиральный домен поверхностного белка A (PspA) и пневмококкового поверхностного белка A (PsaA) *Streptococcus pneumoniae*; субъединицу гемагглютинаина (HA) и нейраминидазы (NA) вируса гриппа; и шиповидный (S) белок вируса тяжелого острого респираторного синдрома (вирус SARS) и т.п.

Дозировка, способ применения и фармацевтический состав

[096] В вариантах осуществления фармацевтический препарат агониста TLR5 используется в различных способах, и в некоторых вариантах осуществления он может быть в стандартной лекарственной форме. В такой форме препарат подразделяется на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, крахмальную капсулу или пастилку, или это может быть соответствующее количество любой из них в упакованной форме. При необходимости композиция может также содержать другие совместимые терапевтические агенты. Некоторые фармацевтические препараты могут доставлять соединения по изобретению в составе с замедленным высвобождением.

[097] Лекарственная форма агониста TLR5 согласно изобретению необязательно может быть жидкой лекарственной формой. Растворы можно приготовить в воде, смешанной подходящим образом с поверхностно-активным веществом, таким как

гидроксипропилцеллюлоза, или эмульгатором, таким как полисорбат. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Стандартные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-20-е изд.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 году. Составы необязательно содержат эксципиенты, включая, но не ограничиваясь ими, буферные агенты, антиоксидант, стабилизатор, носитель, разбавитель и агент для регуляции pH. Фармацевтические формы, подходящие для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсию и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для пациентов, получающих определенный препарат или вид лечения, при используемых дозировках и концентрациях и включают в себя буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (менее чем около 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как ЭДТК; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как твин, плуроники или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

[098] При лечении доза агониста TLR5 необязательно находится в диапазоне от около 0,0001 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,15 мг/кг до около 3 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 2 мг/кг и от около 1 мг/кг до около 2 мг/кг массы тела субъекта. В других вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 100 мг/кг до около 5 г/кг, от около 500 мг/кг до около 2 мг/кг и от около 750 мг/кг до около 1,5 г/кг массы тела субъекта. Например, в зависимости от типа и тяжести

заболевания или расстройства от около 1 мкг/кг до 15 мг/кг (например, 0,1-20 мг/кг) агента является доза-кандидат для введения пациенту, будь то, например, одним или более отдельными введениями или непрерывной инфузией. Типичная суточная доза находится в диапазоне от около 1 мг/кг до 100 мг/кг или более, в зависимости от факторов, упомянутых выше. В случае повторных введений в течение нескольких дней или более, в зависимости от патологического состояния, лечение продолжают до достижения желаемого подавления симптомов заболевания или расстройства. Однако, могут быть полезными другие схемы приема лекарственного средства. Стандартные дозы могут находиться в диапазоне, например, от около 5 мг до 500 мг, например, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг и 300 мг. Эффективность такой терапии контролируют при помощи традиционных методик и методов анализа.

[099] В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод), вводят пациенту-человеку в эффективном количестве (или дозе), равном менее около 1 мкг/кг, например, от около 0,35 до около 0,75 мкг/кг или от около 0,40 до около 0,60 мкг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза флагеллина или агента на основе флагеллина (такого как энтолимод) составляет около 0,35 мкг/кг, или около 0,40 мкг/кг, или около 0,45 мкг/кг, или около 0,50 мкг/кг, или около 0,55 мкг/кг, или около 0,60 мкг/кг, или около 0,65 мкг/кг, или около 0,70 мкг/кг, или около 0,75 мкг/кг, или около 0,80 мкг/кг, или около 0,85 мкг/кг, или около 0,90 мкг/кг, или около 0,95 мкг/кг, или около 1 мкг/кг. В различных вариантах осуществления, абсолютная доза флагеллина или агента на основе флагеллина (такого как энтолимод) составляет от около 2 мкг/субъект до около 45 мкг/субъект, или от около 5 до около 40, или от около 10 до около 30, или от около 15 до около 25 мкг/субъект. В некоторых вариантах осуществления абсолютная доза флагеллина или агента на основе флагеллина (такого как энтолимод) составляет около 20 мкг, около 30 мкг или около 40 мкг.

[0100] В различных вариантах осуществления доза агониста TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (например, энтолимод) может определяться по массе тела пациента-человека. Например, абсолютная доза флагеллина или агента на основе флагеллина (такого как энтолимод) составляет около 2 мкг для пациента-человека детского возраста с массой от около 0 до около 5 кг (например, около 0, или около 1, или около 2, или около 3, или около 4, или около 5 кг); или около 3 мкг для пациента-человека детского возраста от около 6 до около 8 кг (например, около 6, или около 7, или около 8 кг), или около 5 мкг для пациента-человека детского возраста с массой от около 9 до около 13 кг (например, 9, или около 10, или около 11, или около 12, или около 13 кг); или

около 8 мкг для пациента-человека детского возраста от около 14 до около 20 кг (например, около 14, или около 16, или около 18, или около 20 кг), или около 12 мкг для пациента-человека детского возраста от около 21 до около 30 кг (например, около 21, или около 23, или около 25, или около 27, или около 30 кг), или около 13 мкг для пациента-человека детского возраста с массой от около 31 до около 33 кг (например, около 31, или около 32, или около 33 кг), или около 20 мкг для взрослого пациента-человека с массой от около 34 до около 50 кг (например, около 34, или около 36, или около 38, или около 40, или около 42, или около 44, или около 46, или около 48, или около 50 кг), или около 30 мкг для взрослого пациента-человека с массой от около 51 до около 75 кг (например, около 51, или около 55, или около 60, или около 65, или около 70, или около 75 кг), или около 45 мкг для взрослого пациента-человека с массой более около 114 кг (например, около 114, или около 120, или около 130, или около 140, или около 150 кг).

[0101] В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) в соответствии со способами, предложенными в данном документе, вводят подкожно (п/к), внутривенно (в/в), внутримышечно (в/м), интраназально или местно. Введение флагеллина или агента на основе флагеллина (такого как энтолимод), описанного в данном документе, может независимо осуществляться от одного до четырех раз в день, от одного до четырех раз в месяц или от одного до шести раз в год или один раз в два, три, четыре или пять лет. Введение может длиться один день или один месяц, два месяца, три месяца, шесть месяцев, один год, два года, три года и может даже длиться в течение всей жизни пациента. Дозировка может быть введена в виде однократной дозы или разделена на несколько доз. В некоторых вариантах осуществления флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) вводят от около 1 до около 3 раз (например, 1, 2 или 3 раза). В некоторых вариантах осуществления флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) вводят один раз.

[0102] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) вводят в один или более циклов. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) вводят в одном или более циклах, в которых цикл включает введение доз пациенту один раз в день в течение одного дня; или один раз в день в течение двух дней; или один раз в день в течение трех дней; или один раз в день в течение четырех дней; или один раз в день в течение пяти дней. В некоторых

вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) вводят в одном или более циклах, как предложено в данном документе, и при этом проводят не более 5 циклов в год; или проводят не более 3 циклов в год; или проводят не более 2 циклов в год.

[0103] В данном документе рассматриваются различные способы введения агониста TLR5, например, флагеллина или агента на основе флагеллина (такого как энтолимод). В одном варианте осуществления агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) вводят парентерально. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (такой как энтолимод) вводят путем инъекции, например, внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR5, например, флагеллин или агент на основе флагеллина (например, энтолимод) вводят путем однократной внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется с использованием набора, как описано в данном документе, (например, через форму со стандартной дозой, например, предварительно заполненный (также известный как предварительно дозированный или предварительно наполненный) шприц или шприц-ручку (шприц карандашного типа)).

Наборы

[0104] Изобретение обеспечивает наборы, которые могут упростить введение любого агента, описанного в данном документе. Иллюстративный набор согласно изобретению содержит любую композицию, описанную в данном документе, в стандартной лекарственной форме. В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой контейнер, такой как предварительно заполненный шприц, который может быть стерильным, содержащий любой агент, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или наполнитель. Набор может дополнительно содержать этикетку или напечатанные инструкции по применению любого агента, описанного в данном документе. В набор также может входить векорасширитель, анестетик для местного применения и очищающий агент для места введения. Набор также может дополнительно содержать один или более дополнительных агентов, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления набор содержит контейнер, содержащий эффективное количество композиции согласно данному изобретению и эффективное количество другой композиции, такой как описана в данном документе.

Определения

[0105] Что касается агентов, описанных в данном документе, термины «модулировать» и «модуляция» относятся к усилению (т.е. активации или стимуляции) или подавлению (т.е. ингибированию или подавлению) ответа. «Модулятор» представляет собой агент, соединение или молекулу, которая модулирует, и может быть, например, агонистом, антагонистом, активатором, стимулятором, супрессором или ингибитором. Термины «ингибировать», «уменьшать», удалять, как они используются в данном документе, относятся к любому ингибированию, уменьшению, снижению, супрессии, подавлению или предотвращению экспрессии, активности или симптома и включают частичное или полное ингибирование активности или симптома. Частичное ингибирование может означать уровень экспрессии, активности или симптома, который составляет, например, менее 95%, менее 90%, менее 85%, менее 80%, менее 75%, менее 70%, менее чем 65%, менее 60%, менее 55%, менее 50%, менее 45%, менее 40%, менее 35%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5% неингибированной экспрессии, активности или симптома. Термины «устранить» или «искоренить» указывают на полное снижение активности или симптома.

[0106] В контексте данного документа термин «расстройство» или «заболевание» относится к любому расстройству или нарушению функции; болезненному физическому или психическому состоянию. См. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988).

[0107] В контексте данного документа термин «процесс лечения» или «лечение» любого заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или расстройства (т.е. замедлению, остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления «процесс лечения» или «лечение» относится к облегчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут быть не различимы пациентом. В еще одном варианте осуществления «процесс лечения» или «лечение» соответствует модуляции заболевания или расстройства, или физически (например, стабилизации различного симптома), или физиологически (например, стабилизации физического параметра), или и тем, и другим. В еще одном варианте осуществления «процесс лечения» или «лечение» относится к предупреждению или отсрочке начала, развития или прогрессирования заболевания или расстройства.

[0108] В контексте данного документа термин «аномальный» относится к активности или функции, которые отличаются от нормальной активности или функции. В контексте данного документа термин «аномальная активность» относится к активности, которая отличается от активности гена или белка дикого типа или нативного гена или белка, или которая отличается от активности гена или белка у здорового субъекта. Аномальная активность может быть сильнее или слабее нормальной. В одном варианте осуществления «аномальная активность» включает аномальную (избыточную или недостаточную) продукцию мРНК, транскрибируемой из гена. В другом варианте осуществления «аномальная активность» включает аномальную (избыточную или недостаточную) продукцию полипептида из гена. В другом варианте осуществления аномальная активность относится к уровню мРНК или полипептида, который отличается от нормального уровня мРНК или полипептида на около 15%, около 25%, около 35%, около 50%, около 65%, около 85%, около 100% или больше. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень мРНК или полипептида может быть выше или ниже нормального уровня мРНК или полипептида. Еще в другом варианте аномальная активность относится к функциональной активности белка, которая отличается от нормальной активности белка дикого типа. В некоторых вариантах осуществления аномальная активность может быть сильнее или слабее нормальной активности. В некоторых вариантах осуществления аномальная активность обусловлена мутациями в соответствующем гене, и мутации могут быть в кодирующей области гена или не кодирующих областях, таких как транскрипционные промоторные области. Мутации могут представлять собой замены, делеции, вставки.

[0109] «Терапевтически эффективное количество» в контексте данного документа означает количество соединения или композиции (например, описанной в данном документе), которая вызывает по меньшей мере одно желаемое изменение в клетке, популяции клеток, ткани, индивидууме, пациенте или т.п. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, используемое в данном документе, означает количество соединения или композиции (например, описанной в данном документе), которая предотвращает или обеспечивает клинически значимое изменение заболевания, расстройства или патологического состояния (например, снижает на по меньшей мере около 30 процентов, по меньшей мере около 50 процентов или по меньшей мере около 90 процентов) или клинически значимое изменение в одном или более признаках заболевания, расстройства или патологического состояния, описанных в данном документе.

ПРИМЕРЫ

[0110] Данное изобретение будет дополнительно описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем любого изобретения или изобретений, описанных в формуле изобретения.

Пример 1: Фармакологическая стимуляция TLR5 улучшает качество жизни и ослабляет старческую астению

[0111] В этом примере описывается фармакологический агент на основе флагеллина и способ его применения для предотвращения старческой астении и продления здоровой жизни («продолжительность здоровья») и долголетия («продолжительность жизни»).

[0112] Доклиническая модель старения. Общее ухудшение большинства физиологических функций, способностей к регенерации, нарушение заживления ран, постепенное повышение риска различных заболеваний или расстройств, усиление системного стерильного воспаления, возникающее в течение жизни всех млекопитающих, приводит к приобретению совокупности симптомов, определяемых кумулятивно как старческая астения. Усиление астенических проявлений, наблюдаемое у здоровых животных и людей, которое не провоцируется или не ускоряется какой-либо конкретной патологией, называется хронологическим старением. Тяжесть этого патологического состояния со временем нарастает и достигает критической степени тяжести, когда организм приближается к возрасту, близкому к его естественной генетически обусловленной продолжительности жизни. Хронологическое старение лабораторных мышей - общепринятая модель старения человека, обычно используемая в области геронтологии. Естественная продолжительность жизни большинства линий мышей составляет около 2 лет. Каждая линия характеризуется преобладающим спектром связанных с возрастом заболеваний или расстройств, которые становятся основной причиной смерти - феномена, который может поставить под угрозу другие проявления старения и усложнить исследования старческой астении. Чтобы свести к минимуму влияние этого фактора, мы использовали для наших исследований аутбредных мышей линии NIH Swiss, которые от природы менее склонны к генетической предрасположенности к определенным патологиям. Мы охарактеризовали продолжительность жизни мышей линии NIH Swiss обоих полов, которые содержались в условиях минимального риска для здоровья (инфекции, отравления, травмы, стресс и т. д.), кроме старческой астении. Эти условия предоставляются в отделении лабораторных животных онкологического института Розуэлла Парка, где животные содержатся в

соответствии с Правилами по гуманному обращению с животными Национального института здравоохранения. В этих условиях у животных есть наибольшие шансы полностью реализовать свою естественную продолжительность жизни и умереть от старческой астении, отражающей эндогенные процессы естественного хронологического старения (Фиг. 1). Адекватность этой модели была подтверждена ее способностью выявлять биологический эффект факторов, которые, как известно, модулируют долголетие, как показано на Фиг. 7: было показано, что лечение мышей ингибитором mTOR рапамицином увеличивает продолжительность жизни мышей. Действительно, результаты лечения ингибитором mTOR рапамицином, по-видимому, имеют полярно противоположный эффект по сравнению с результатами, показанными в отношении введения флагеллина или энтолимода.

[0113] Объективная количественная оценка биологического возраста проводилась путем определения так называемого «индекса старческой астении» (FI), параметра, отражающего уровень увеличения числа связанных с возрастом недостаточностей. Обычно используемый в геронтологических клиниках, FI был адаптирован для лабораторных животных и рассчитывался для каждого животного в зависимости от степени отклонения множества измеряемых физиологических и биохимических параметров от показателей молодых и здоровых животных. Полученное число, которое мы называем «физиологическим индексом старческой астении» (PFI), постепенно растет с течением жизни и отражает биологический возраст животного. PFI выражается в баллах от «0» (отсутствие недостаточности в пределах диапазона эталонной группы) до «1» (острая недостаточность).

[0114] Флагеллин из *Salmonella*. Флагеллин, бактериальный белок, основной компонент жгутиков бактерий, является единственным известным агонистом рецептора врожденного иммунитета TLR5. Флагеллин *Salmonella* был синтезирован как рекомбинантный белок в *E. coli* и аффинно очищен на Ni-содержащей колонке для его метки His с последующими другими стадиями очистки (например, колонка с полимиксином - для избавления от эндотоксина), как описано ранее (Burdelya, L. G. *et al.* An Agonist of Toll-Like Receptor 5 Has Radioprotective Activity in Mouse and Primate Models. *Science* 320, 226–230 (2008)). Качество полученного продукта контролировали с помощью серии функциональных анализов, включающих панель репортерных клеточных линий, экспрессирующих отдельные TLR: он был способен активировать NF-kappaB-сигналинг только в клетках, экспрессирующих TLR5, но не других TLR. Флагеллин хранится в растворе в виде глубоко замороженных аликвот.

[0115] Дизайн эксперимента и обоснование. Животные содержались в строго контролируемых условиях температуры, смены дня и ночи, здорового сбалансированного питания, постоянного доступа к питьевой воде, стерильной пище и воздуху. Их PFI измеряли в указанные моменты времени на протяжении всей жизни животного (Фиг. 2). Три группы, включающие равные пропорции самцов и самок с отдельными PFI, попадающими в типичный диапазон, были отделены от остальной группы в разное время их жизни и получили короткие курсы флагеллина, вводимого п/к ежедневно, (1 мкг/инъекция) в течение 5 дней подряд. Контрольные животные получали инъекции носителя (физиологического раствора). Конкретное время инъекций показано на Фиг. 2: две группы получали один курс (44-я и 55-я неделя жизни), а одна группа - два курса (18-я и 84-я неделя) флагеллина. Затем PFI определяли в более позднем возрасте, и животных наблюдали ежедневно до их смерти. Функциональность сигналинга TLR5 у мышей NIH Swiss была установлена в наших предыдущих экспериментах, в которых было показано, что агонист TLR5 (флагеллин и его фармакологическое производное энтолимод) способен защищать животных от летального облучения всего тела. Этот дизайн эксперимента был выбран для выявления долгосрочных эффектов лечения флагеллином на биологический возраст мышей, определяемый как PFI. Это также позволило нам обнаружить гендерные различия в ответной реакции организма на агонист TLR5.

[0116] Влияние лечения флагеллином на хронологическое старение мышей. Результаты трех независимых экспериментов, схематически описанных на Фиг. 2, представлены на Фиг. 3-6. Все они демонстрируют существенное замедление роста PFI в группах, получавших лечение флагеллином. Этот эффект был ограничен самцами мышей и не наблюдался у самок. Имеются сообщения о том, что рецепторы эстрогена и эстрадиол модулируют экспрессию TLR5 и TLR5-зависимый ответ на флагеллин.

[0117] Например, на Фиг. 3 показано, что лечение самцов линии NIH Swiss в возрасте 56 недель пятью последовательными ежедневными подкожными инъекциями 1 мкг/мышь флагеллина переводятся в существенно более низкий PFI почти год спустя - в возрасте 104 недель. Разница статистически значима ($p = 0,04$). Графически этот эффект показан на Фиг. 4: через 104 недели средний PFI в группе самцов, получавших флагеллин (пунктирная линия), увеличился на 33% с момента лечения на 55 неделе, тогда как у контрольных мышей он постоянно увеличивался на 100% (сплошная линия). Следовательно, группа получавших лечение самцов продемонстрировала более длительную продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой, получавшей

носитель (средняя продолжительность жизни 22 недели или на 20% больше, чем в контрольной). Ни то, ни другое не наблюдалось в группе самок.

[0118] Подобные гендерно-специфические эффекты лечения флагеллином на PFI наблюдались в экспериментальных группах 2 и 3 (Фиг. 5, 6). Важно отметить, что разница между динамикой PFI у контрольных мышей и мышей, получавших флагеллин, продолжала расти в течение всего периода наблюдения, что позволяет предположить, что однократное недельное лечение агонистом TLR5 имело длительный физиологический эффект, все еще видимый через год после этого лечения.

Пример 2: Применение энтолимода для улучшения индекса старческой астении.

[0119] Для оценки влияния лечения энтолимомом на долголетие (продолжительность жизни) и общее состояние здоровья (продолжительность здоровья) животных самцам и самкам мышей линии NIH Swiss ежедневно вводили 5 инъекций энтолимода (5 мкг/мышь, п/к) в разном возрасте: «старшем» возрасте (112 недель), «среднем возрасте» (55 недель) и «молодом возрасте» (18 недель). Группы, получавшие лечение в «молодом» возрасте, прошли второй курс лечения через 84 недели. Контрольные группы состояли из мышей того же пола и возраста, которым вводили п/к инъекции PBS вместо энтолимода. Дизайн эксперимента проиллюстрирован на Фиг. 8. Мышей содержали в стандартных условиях во время эксперимента и наблюдали за смертностью и заболеваемостью. Выживаемость регистрировали как показатель продолжительности жизни. Кроме того, в разное время после лечения (см. Фиг. 8) были проведены тесты для определения PFI как количественного показателя продолжительности здоровья.

[0120] Получавшим лечение мышам давали возможность стареть естественным образом в стандартных условиях содержания, и их долголетие регистрировали на основе утвержденных IACUC критериев конечной точки для стареющих животных. На Фиг. 9-11 показано влияние лечения энтолимомом на продолжительность жизни в тестируемых возрастных группах. Самцы мышей среднего возраста продемонстрировали увеличенную продолжительность жизни.

[0121] Показатели процесса старения включают не только абсолютную продолжительность жизни или долголетие, но и «продолжительность здоровья», основанную на общем состоянии здоровья индивидуума. Потенциальные эффекты лечения энтолимомом на продолжительность здоровья были оценены для получавших лечение мышей линии NIH Swiss путем определения их физиологического индекса старческой астении (PFI) в периоды времени после лечения, указанные на Фиг. 8. PFI

представляет собой количественный показатель, основанный на сравнении физиологических параметров между исследуемой и эталонной группами. Как показано на Фиг. 12, не было разницы в средних значениях PFI между контрольной и получавшей лечение энтолимомод группами мышей, которые лечились в «старшем» возрасте (112 недель) и оценивались через ~ 4 месяца (через 128 недель). Аналогичные результаты были получены для самцов и самок. Эти данные согласуются с гипотезой (не желая ограничиваться какой-либо теорией) о том, что лечение животных старшего возраста не может замедлить процесс старения, поскольку животные уже приобрели ряд нарушений здоровья.

[0122] Напротив, лечение мышей среднего возраста (55 недель) энтолимомодом действительно оказало положительное влияние на старение, измеренное с помощью PFI, через 104 недели и 120 недель, хотя и только у самцов (Фиг. 13). Среднее значение PFI было значительно ниже у самцов, получавших энтолимомод, по сравнению с контрольной группой, получавшей PBS, в момент оценки 104 недель. Такая же тенденция наблюдалась через 120 недель. Не было различий в среднем значении PFI, обнаруженном в группах самок, получавших энтолимомод и PBS, в возрасте 55 недель при оценке в возрасте 104 или 120 недель (Фиг. 13). Сходные гендерные различия наблюдались у мышей, получавших лечение в молодом возрасте (18 недель), с последующим вторым лечением на 84 неделе (см. дизайн эксперимента на Фиг. 8). При оценке в среднем возрасте (55 недель) не было различий в средних значениях PFI между группами, получавшими энтолимомод и PBS, ни для самцов, ни для самок (Фиг. 14). Однако при оценке на 104 неделе, после получения второго курса лечения в среднем возрасте (на 84 неделе), среднее значение PFI было значительно ниже у мужчин, получавших энтолимомод, по сравнению с группой, получавшей PBS. Эти мыши также показали заметное снижение PFI через 84 недели. Подобно тому, что наблюдалось у мышей, получавших лечение в возрасте 55 недель (Фиг. 13), положительный эффект лечения энтолимомодом на 18 и 84 неделе был обнаружен только у мышей-самцов.

[0123] Таким образом, эти результаты демонстрируют, что однократный 5-дневный курс лечения энтолимомодом значительно улучшил состояние здоровья мышей в более старшем возрасте, но только когда лечение проводилось в среднем возрасте (в наших экспериментах между 55 и 84 неделями) и только у самцов.

Пример 3: Введение энтолимода пациенту для улучшения индекса старческой астении.

[0124] Выявлен 66-летний пациент мужского пола, у которого в недавнем анамнезе отмечается снижение индекса старческой астении, определяемого с использованием индекса старческой астении (FI), физиологического индекса старческой астении (PFI), оценки старческой астении методом Фрид, индекса старческой астении Роквуда, шкалы FRAIL или модифицированного индекса старческой астении. Пациенту проводят один цикл, который включает одну дозу энтолимода в день в течение каждого из трех последовательных дней. Индекс старческой астении пациента отслеживают после введения энтолимода, используя индекс старческой астении (FI), физиологический индекс старческой астении (PFI), оценку старческой астении методом Фрид, индекс старческой астении Роквуда, шкалу FRAIL или модифицированный индекс старческой астении. После введения энтолимода замедляется прогрессирование старческой астении пациента или улучшается индекс старческой астении.

Пример 4: Введение энтолимода пациенту детского возраста, который лечился от лейкоза.

[0125] Выявлен 6-летний парень, переживший злокачественное новообразование, который ранее получал лечение с помощью химиотерапии от лейкоза. Пациенту вводят один цикл, который включает одну дозу энтолимода в день в течение каждого из трех последовательных дней, а через шесть месяцев вводят второй идентичный цикл энтолимода. Индекс старческой астении пациента отслеживают после введения энтолимода, и у пациента не наблюдается ускоренного старения.

[0126] Хотя изобретение было конкретно показано и описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, специалистам в данной области техники следует понимать, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях без отступления от сущности и объема данного изобретения.

[0127] Все ссылки, упомянутые в данном документе, включены во всей их полноте. Различные варианты осуществления данного изобретения могут быть охарактеризованы потенциальными пунктами формулы изобретения, перечисленными в абзацах, следующих за этим абзацем (и перед фактическими пунктами формулы изобретения, приведенными в конце этой заявки). Эти потенциальные пункты формулы изобретения являются частью письменного описания этой заявки. Соответственно, предмет следующих потенциальных пунктов формулы изобретения может быть представлен в виде фактических пунктов

формулы изобретения в более поздних судебных разбирательствах, связанных с этой заявкой или любой заявкой, испрашивающей приоритет на основе этой заявки. Включение таких потенциальных пунктов формулы изобретения не должно толковаться как означающее, что фактические пункты формулы изобретения не охватывают предмет потенциальных пунктов формулы изобретения. Таким образом, решение не представлять эти потенциальные пункты формулы изобретения в более поздних судебных разбирательствах не должно толковаться как передача объекта изобретения общественности.

[0128] Вышеописанные варианты осуществления изобретения предназначены только для иллюстрации; многочисленные вариации и модификации будут очевидны специалистам в данной области техники. Предполагается, что все такие изменения и модификации находятся в пределах объема данного изобретения, определенного в любых прилагаемых пунктах формулы изобретения.

[0129] В данном случае все заголовки предназначены только для организации и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Содержание любого отдельного раздела может быть одинаково применимо ко всем разделам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики старческой астении у пациента, причем указанный способ включает

(a) идентификацию пациента, желающего или нуждающегося в лечении или профилактике старческой астении, и

(b) введение указанному пациенту рекомбинантного агониста TLR5, при этом указанный агонист TLR5 не слит с патогенным белковым антигеном.

2. Способ по п. 1, в котором старческая астения включает увеличение числа симптомов недостаточности основных физиологических функций, снижение способности к регенерации, нарушение заживления ран и/или повышенный риск связанных с возрастом заболеваний или расстройств.

3. Способ по любому из пп. 1 или 2, в котором старческую астению измеряют согласно физиологическому индексу старческой астении.

4. Способ по п. 3, в котором физиологический индекс старческой астении включает оценку одного или более параметров, выбранных из силы мышц кисти, систолического артериального давления, диастолического артериального давления, объема кровотока, количества нейтрофилов в крови, процента нейтрофилов в крови, количества моноцитов крови, процента моноцитов в крови, количества лимфоцитов, количества красных кровяных телец, уровней гемоглобина, уровней гематокрита, среднего корпускулярного объема, средних уровней корпускулярного гемоглобина, средней концентрации корпускулярного гемоглобина и уровней цитокинов, полученных из кератиноцитов.

5. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, в котором агонист TLR5 представляет собой флагеллин или его производное.

6. Способ по п. 5, в котором агонист TLR5 включает полипептид, аминокислотная последовательность которого имеет по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 1.

7. Способ по п. 6, в котором агонист TLR5 включает полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, которая представляет собой SEQ ID NO: 1.

8. Способ по п. 5, в котором агонист TLR5 включает полипептид, аминокислотная последовательность которого имеет по меньшей мере 95% идентичность последовательности с одной из SEQ ID NO: 2-27.

9. Способ по п. 8, в котором агонист TLR5 включает полипептид, имеющий аминокислотную последовательность одной из SEQ ID NO: 2-27.
10. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, в котором физиологический индекс старческой астении пациента снижается на от около 25% до около 75%.
11. Способ по п. 10, в котором физиологический индекс старческой астении пациента снижается на по меньшей мере около 75%, или около 50%, или около 35%, или около 25%.
12. Способ по п. 10, в котором старческая астения связана со старением.
13. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, в котором пациент является пациентом среднего возраста.
14. Способ по п. 13, в котором возраст пациента составляет от около 36 до около 55 лет.
15. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, в котором пациент является пациентом пожилого возраста.
16. Способ по п. 15, в котором возраст пациента составляет от около 56 до около 85 лет.
17. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, в котором биологический пол пациента является мужским.
18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором биологический пол пациента является женским.
19. Способ лечения или профилактики связанного с возрастом заболевания или расстройства у пациента, причем указанный способ включает
 - (a) идентификацию пациента, желающего или нуждающегося в лечении или профилактике связанного с возрастом заболевания или расстройства, и
 - (b) введение указанному пациенту рекомбинантного агониста TLR5, при этом указанный агонист TLR5 не слит с патогенным белковым антигеном.
20. Способ по п. 19, в котором связанное с возрастом заболевание или расстройство характеризуется повышенным клеточным старением.
21. Способ по любому из пп. 19 или 20, в котором связанное с возрастом заболевание или расстройство выбрано из ускоренного старения, сердечно-сосудистого заболевания, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферических сосудов, сердечной

диастолической дисфункции, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, аневризмы аорты, эмфиземы, атеросклероза, диабета, легочного фиброза, слепоты, деменции, болезни Альцгеймера, дисфункции почек, остеоартрита, хронического стерильного воспаления низкой степени, грыжи межпозвоночного диска, слабости, потери волос, потери слуха, потери зрения, мышечного утомления, кожных патологий, кожных невусов, морщинистой кожи, гиперпигментации, рубцевания, келоида, розацеа, витилиго, вульгарного ихтиоза, дерматомиозита, актинического кератоза и саркопении.

22. Способ по п. 21, в котором связанное с возрастом заболевание или расстройство представляет собой ускоренное старение.

23. Способ по п. 22, в котором ускоренное старение представляет собой прогероидный синдром или его симптом.

24. Способ по п. 23, в котором прогероидный синдром выбран из синдрома преждевременного старения Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), синдрома Вернера (WS), синдрома Блума (BS), синдрома Ротмунда-Томсона (RTS), синдрома Коккейна (CS), пигментной ксеродермы (XP), трихотриодистрофии (TTD), комплекса синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой (XP-CS) и рестриктивной дермопатии (RD).

25. Способ по п. 22, в котором ускоренное старение вызвано злокачественным заболеванием или лечением злокачественного новообразования.

26. Способ по п. 25, в котором лечение злокачественного новообразования выбрано из одного или более из лучевой терапии, гормональной терапии, ингибитора тирозинкиназы, антрациклина, алкилирующего агента, ингибитора топоизомеразы, антиметаболитов/цитотоксического средства, ингибитора BRAF, противоопухолевого антибиотика, изохинололинового алкалоида, ингибитора Bcl-2, трансплантации гемопоэтических клеток (HCT), ингибитора теломеразы, ингибитора обратной транскриптазы на основе нуклеозидного аналога, перекрестно-сшивающего ДНК агента, ингибитора рибонуклеотидредуктазы, ингибитора микротрубочек и микроРНК.

27. Способ по любому из пп. 25-26, в котором у пациента ранее было злокачественное новообразование.

28. Способ по п. 27, в котором пациент выжил после злокачественного новообразования.

29. Способ по п. 28, в котором выживший после злокачественного новообразования завершил лечение злокачественного новообразования и не имеет очевидных признаков активного заболевания.

30. Способ по любому из пп. 25-29, в котором злокачественное новообразование выбрано из базальноклеточной карциномы, рака желчных путей; рака мочевого пузыря;

рака кости; рака головного мозга и центральной нервной системы; рака молочной железы; рака брюшины; рака шейки матки; хориокарциномы; рака толстой и прямой кишки; рака соединительной ткани; рака пищеварительной системы; рака эндометрия; рака пищевода; рака глаза; рака головы и шеи; рака желудка (включая рак желудочно-кишечного тракта); глиобластомы; карциномы печени; гепатомы; внутриэпителиального новообразования; рака почек; рака гортани; лейкоза; рака печени; рака легкого (например, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легкого); меланомы; миеломы; нейробластомы; рака полости рта (губы, языка, рта и глотки); рака яичников; рака поджелудочной железы; рака простаты; ретинобластомы; рабдомиосаркомы; рака прямой кишки; рака дыхательной системы; карциномы слюнной железы; саркомы; рака кожи; плоскоклеточного рака; рака желудка; рака яичек; рака щитовидной железы; рака матки или эндометрия; рака мочевыводящей системы; рака вульвы; лимфомы, в том числе, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, а также В-клеточной лимфомы (в том числе фолликулярной неходжкинской лимфомы (НХЛ) низкой степени злокачественности; НХЛ из малых лимфоцитов (SL); фолликулярной НХЛ средней степени злокачественности; диффузной НХЛ средней степени злокачественности; иммунобластной НХЛ высокой степени злокачественности; лимфобластной НХЛ высокой степени злокачественности; мелкоклеточной НХЛ с нерассеченными ядрами высокой степени злокачественности; НХЛ с массивным поражением лимфатических узлов; мантийноклеточной лимфомы; СПИД-ассоциированной лимфомы; и макроглобулинемии Вальденстрема; хронического лимфолейкоза (ХЛЛ); острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ); волосатоклеточного лейкоза; хронического миелоцитарного лейкоза; а также других карцином и сарком; и посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства (PTLD), а также аномальной пролиферации сосудов, связанной с факотомозами, отека (например, связанных с опухолью головного мозга) и синдрома Мейгса.

31. Способ по любому из пп. 19-30, в котором пациент является пациентом среднего возраста.

32. Способ по п. 31, в котором возраст пациента составляет от около 36 до около 55 лет.

33. Способ по любому из пп. 19-30, в котором пациент является пациентом пожилого возраста.

34. Способ по п. 33, в котором возраст пациента составляет от около 56 до около 85 лет.

35. Способ по любому из пп. 25-34, в котором пациент получил лечение злокачественного новообразования до достижения возраста около 18 лет, до возраста около 16 лет, до возраста около 14 лет, до возраста около 12 лет, до возраста около 10 лет, до возраста около 8 лет, до возраста около 6 лет, до возраста около 4 лет или до возраста около 2 лет.

36. Способ по любому из пп. 25-35, в котором агонист TLR5 вводят пациенту в течение по меньшей мере одной недели, или по меньшей мере одного месяца, или по меньшей мере шести месяцев, или по меньшей мере одного года, или по меньшей мере двух лет, или по меньшей мере трех лет, или по меньшей мере четырех лет, или по меньшей мере пяти лет после того, как пациент получил лечение злокачественного новообразования.

37. Способ по любому из пп. 25-36, отличающийся тем, что на момент введения агониста TLR5 у пациента больше нет злокачественного новообразования или у пациента наблюдается ремиссия.

38. Способ по любому из пп. 19-37, в котором введение агониста TLR5 пациенту лечит или предотвращает связанное с возрастом заболевание или расстройство путем замедления клеточного старения.

39. Способ по любому из пп. 19-38, в котором агонист TLR5 представляет собой флагеллин или его производное.

40. Способ по п. 39, в котором агонист TLR5 включает полипептид, аминокислотная последовательность которого имеет по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 1.

41. Способ по п. 40, в котором агонист TLR5 включает полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, которая представляет собой SEQ ID NO: 1.

42. Способ по п. 39, в котором агонист TLR5 включает полипептид, аминокислотная последовательность которого имеет по меньшей мере 95% идентичность последовательности с одной из SEQ ID NO: 2-27.

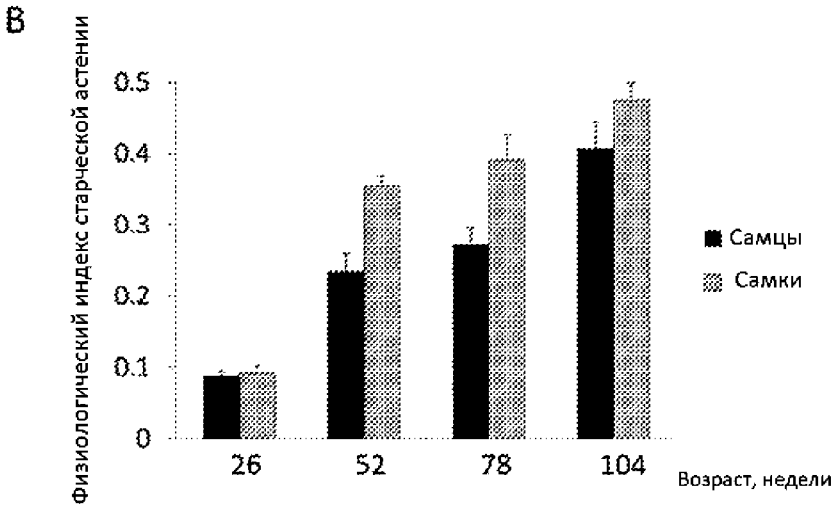
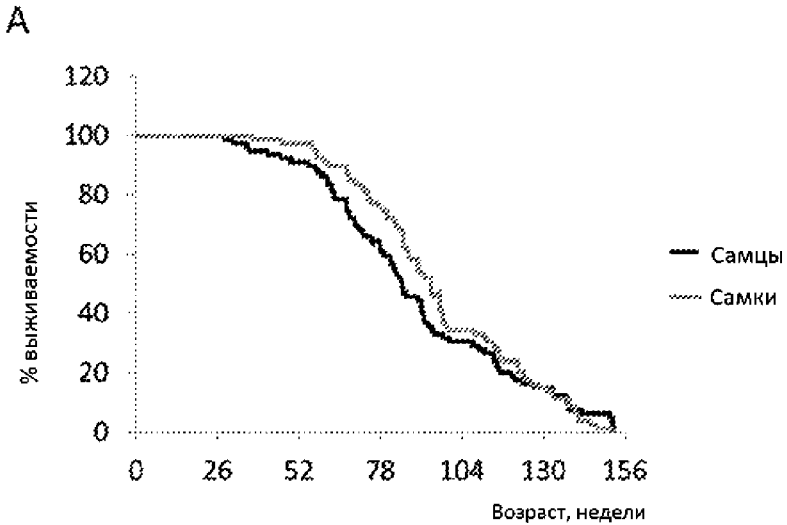
43. Способ по п. 42, в котором агонист TLR5 включает полипептид, имеющий аминокислотную последовательность одной из SEQ ID NO: 2-27.

44. Способ по любому из пп. 19-43, в котором биологический пол пациента является мужским.

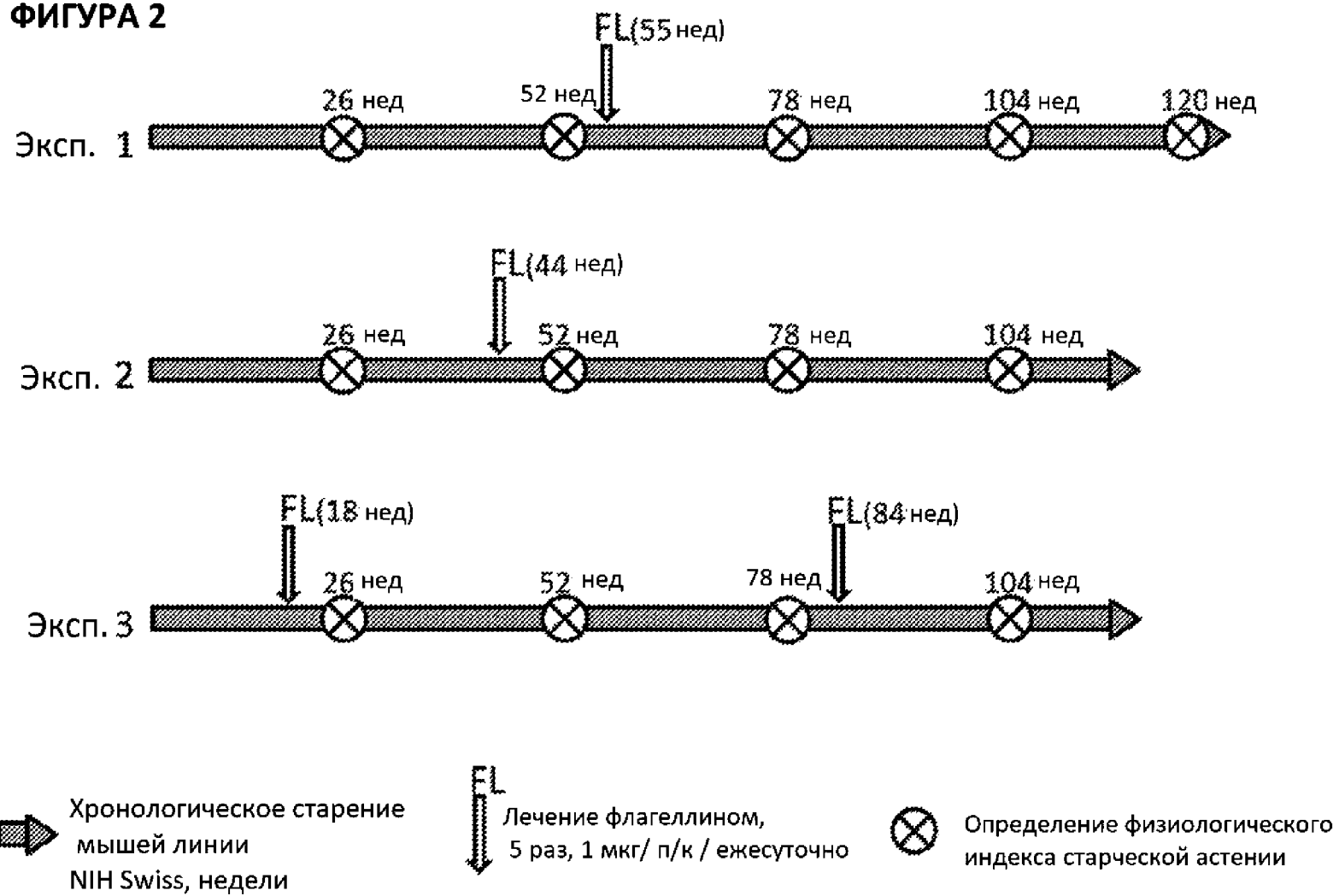
45. Способ по любому из пп. 19-43, в котором биологический пол пациента является женским.

46. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агонист TLR5 вводят в одном или более циклах.
47. Способ по п. 46, в котором цикл включает введение доз пациенту один раз в день в течение одного дня, один раз в день в течение двух дней, один раз в день в течение трех дней, один раз в день в течение четырех дней или один раз в день в течение пяти дней.
48. Способ по п. 47, в котором в год проводят не более 5 циклов, или не более 3 циклов, или не более 2 циклов.
49. Агонист TLR5 для лечения или профилактики старческой астении.
50. Применение агониста TLR5 в производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики старческой астении.
51. Агонист TLR5 для лечения или профилактики связанного с возрастом заболевания или расстройства.
52. Применение агониста TLR5 в производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики связанного с возрастом заболевания или расстройства.

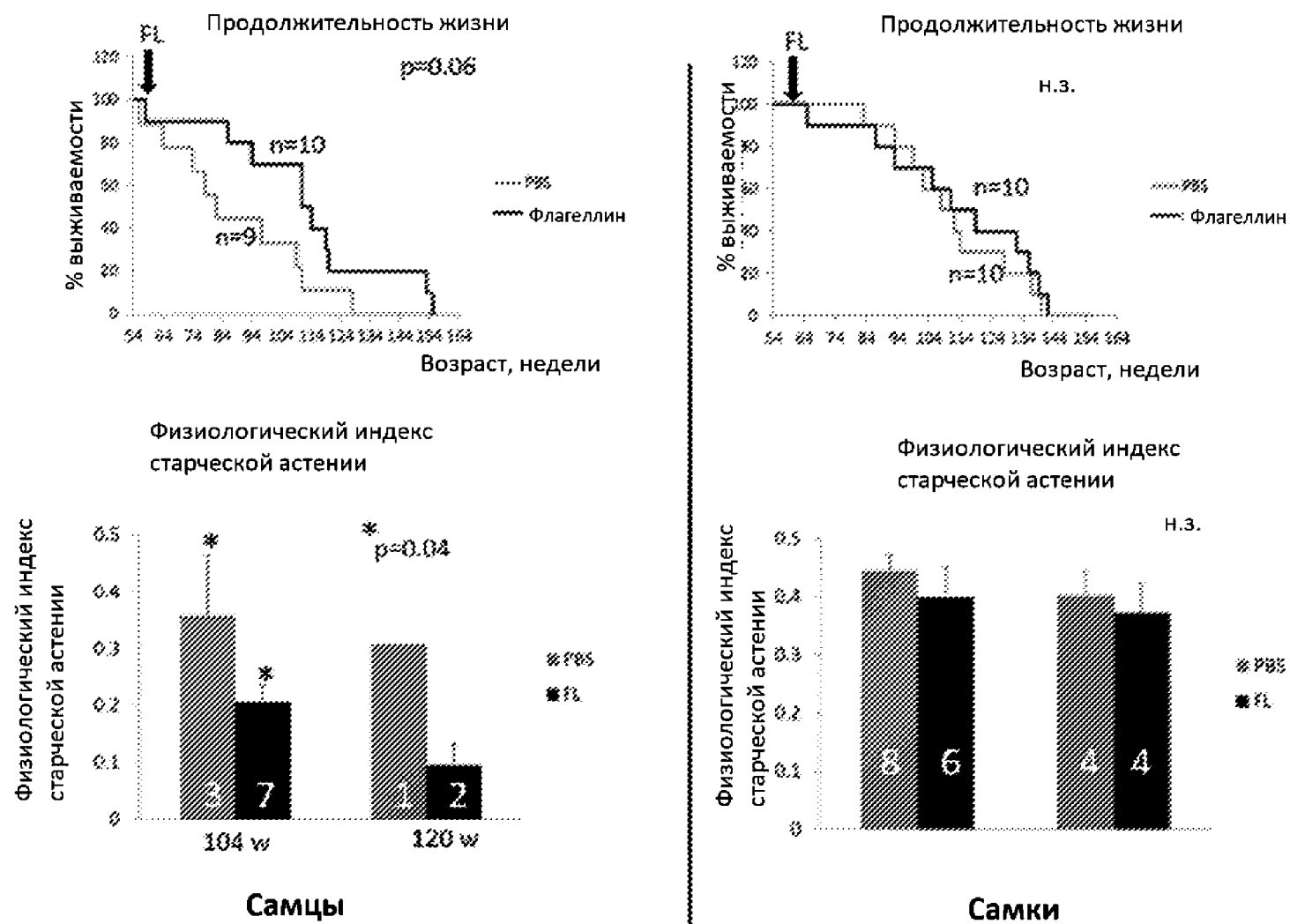
ФИГУРА 1



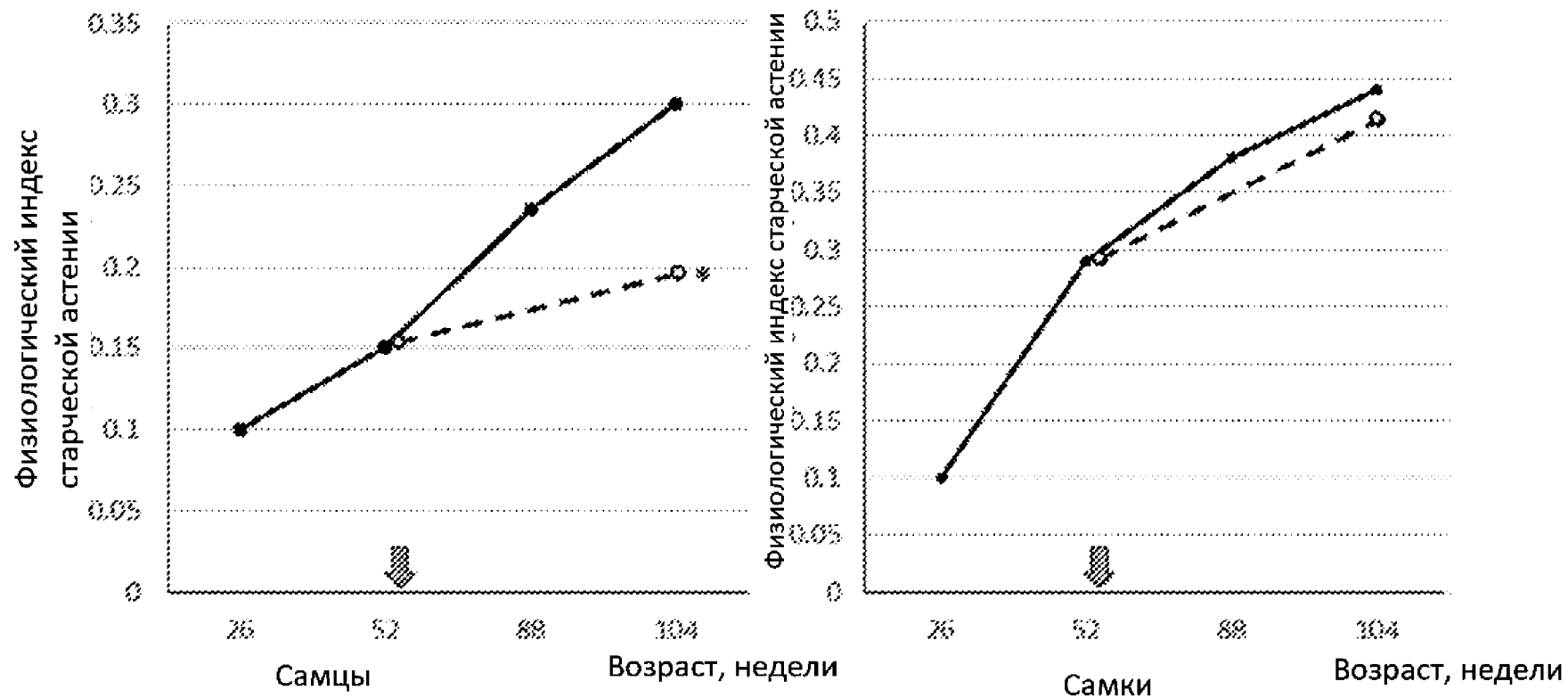
ФИГУРА 2



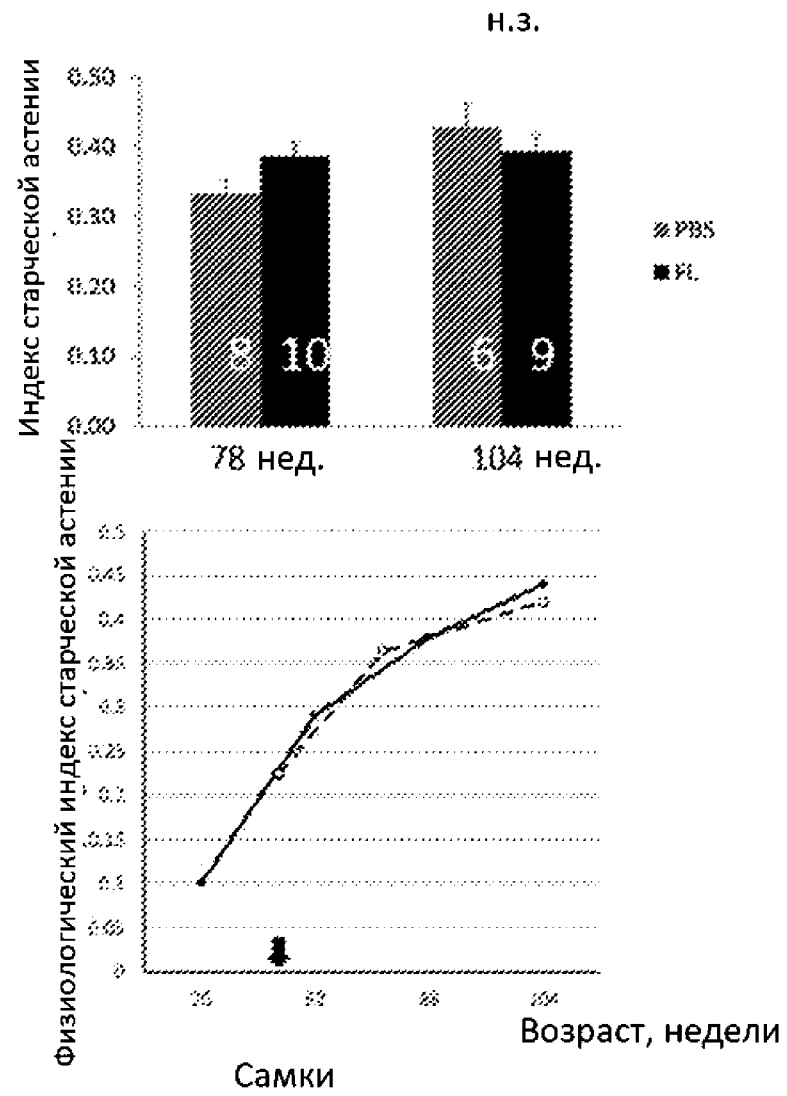
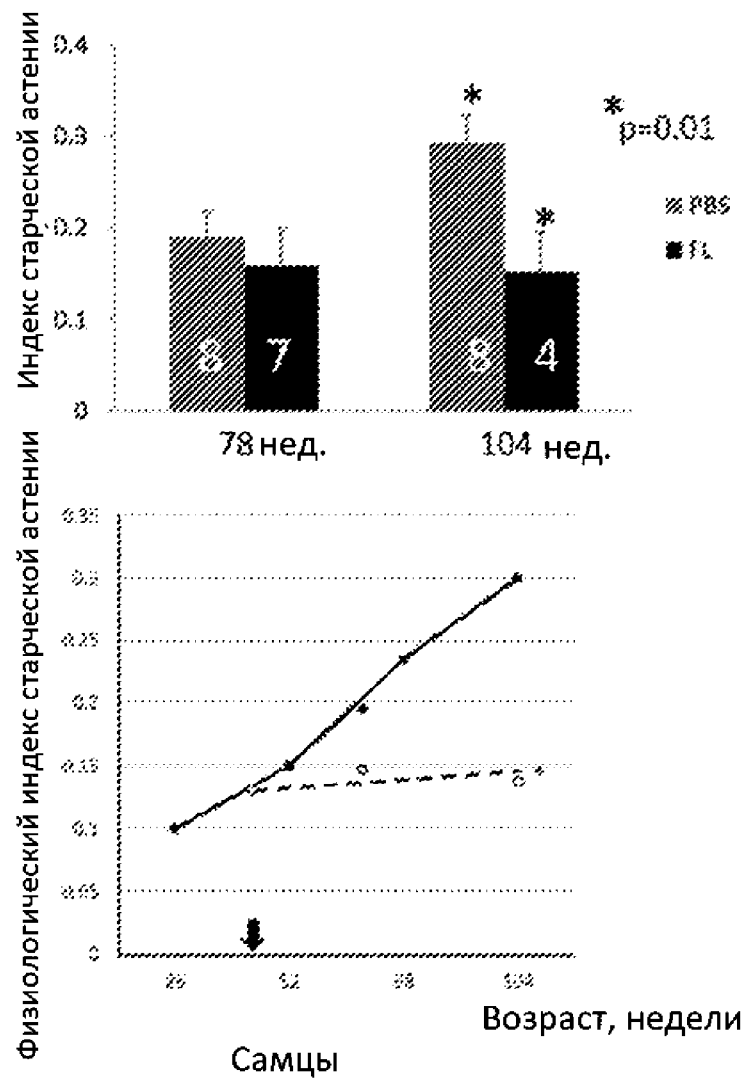
ФИГУРА 3



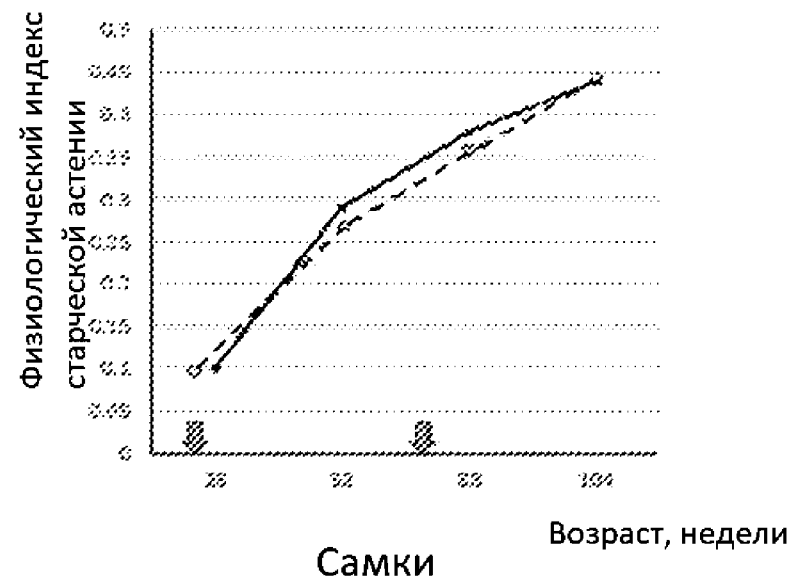
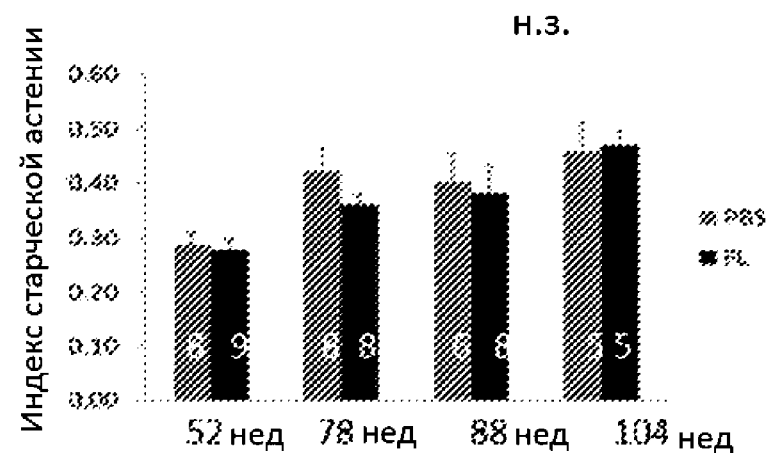
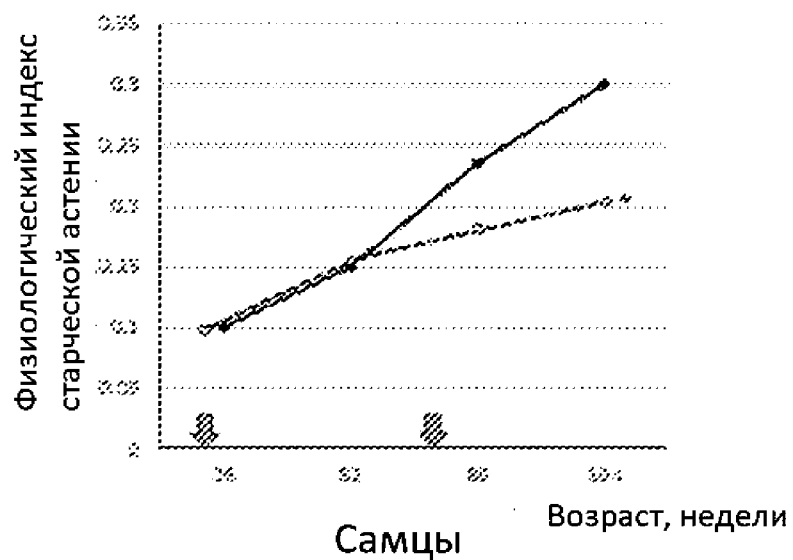
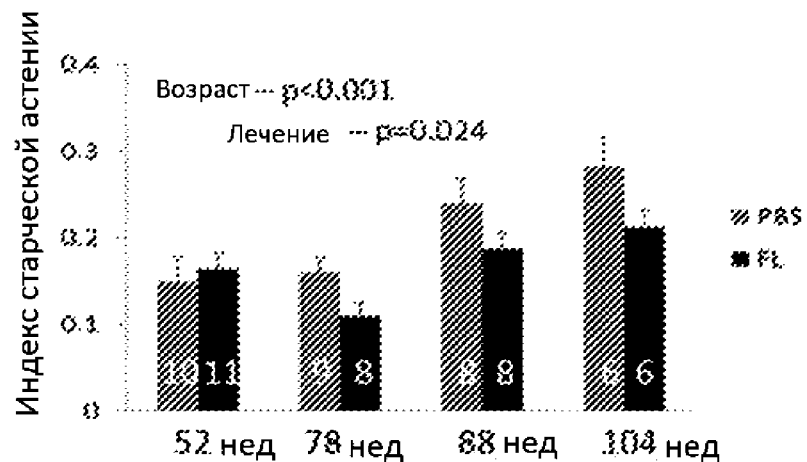
ФИГУРА 4



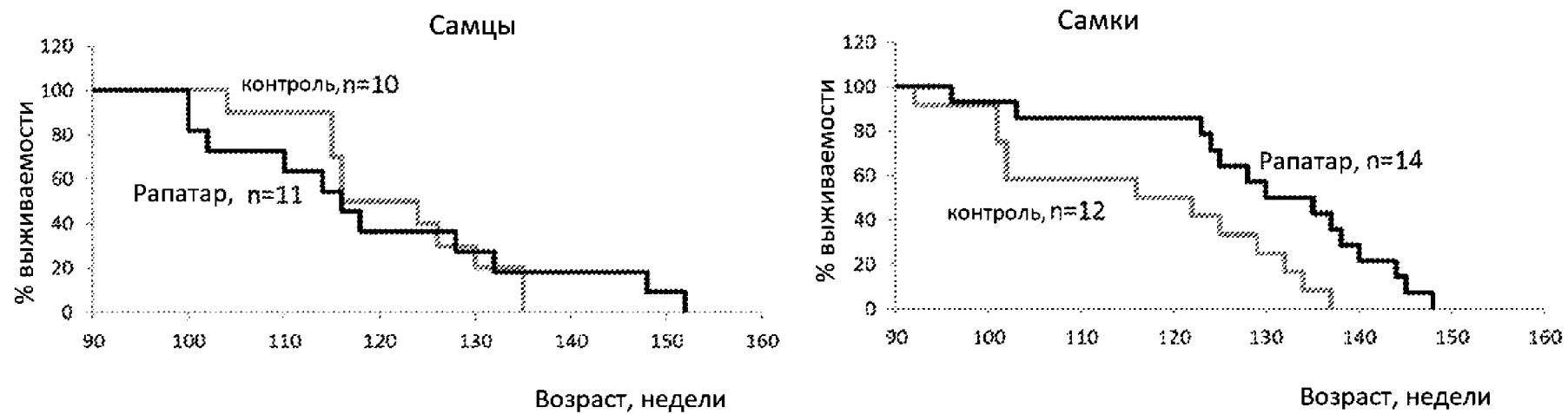
ФИГУРА 5



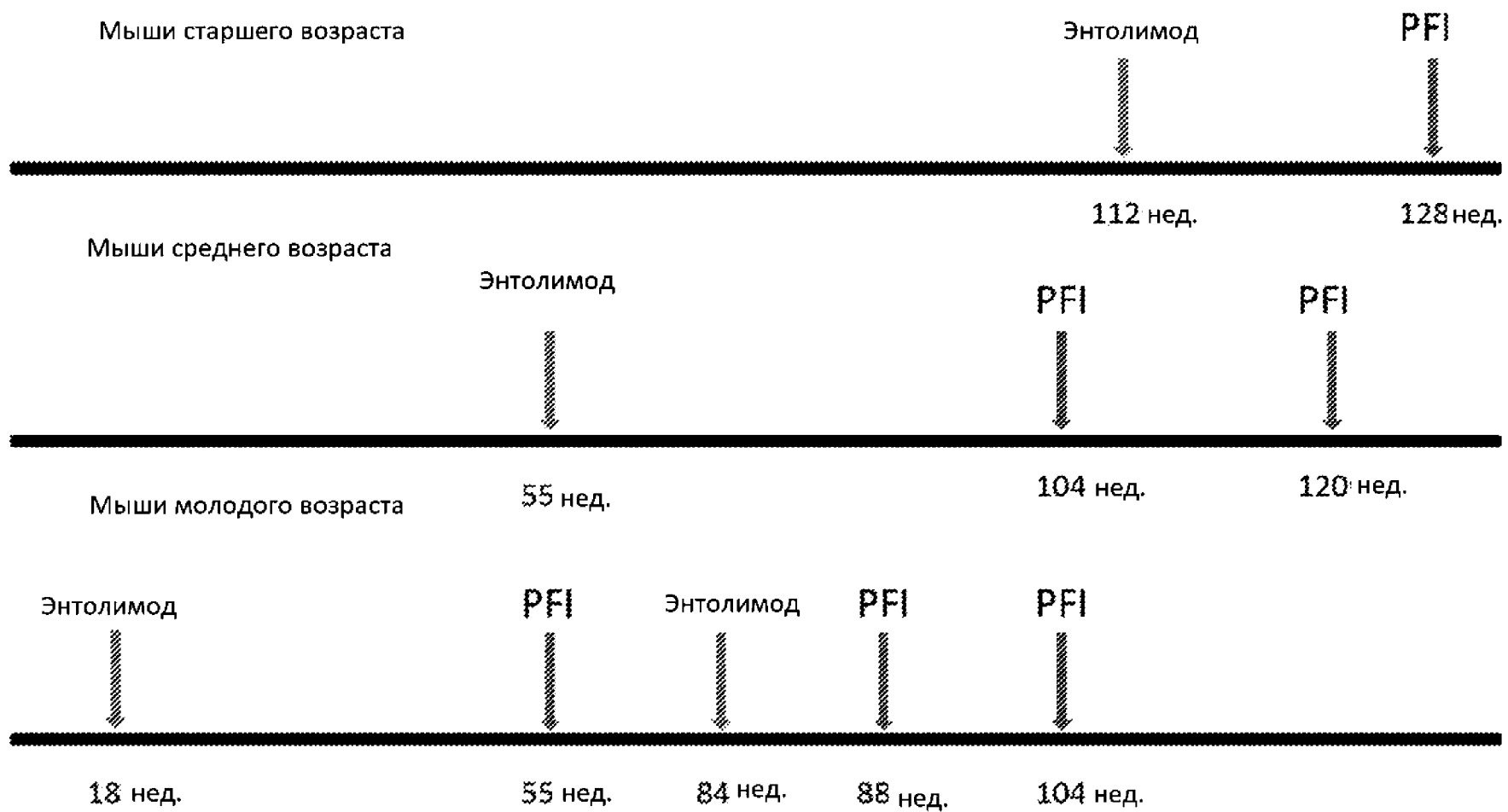
ФИГУРА 6



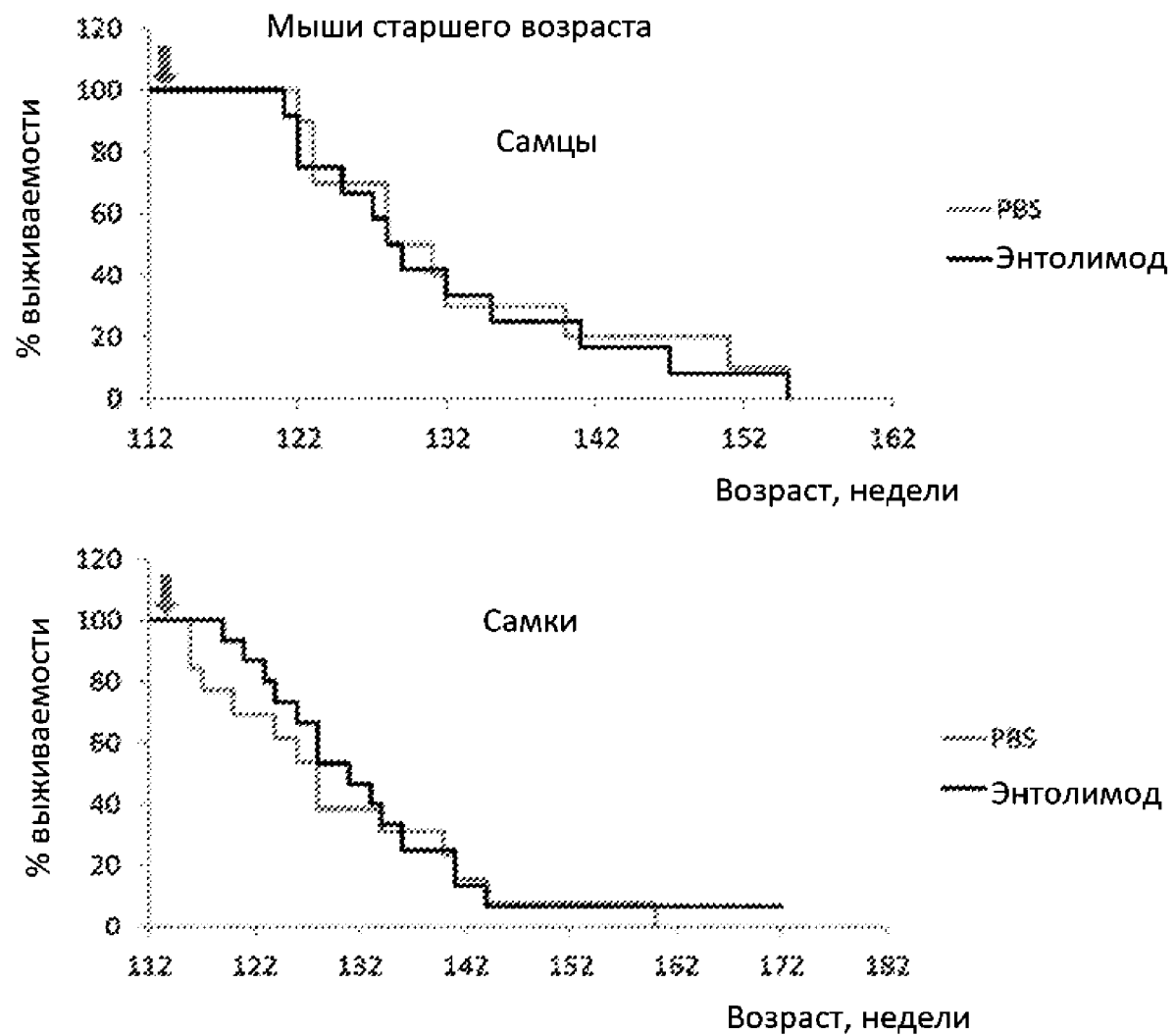
ФИГУРА 7



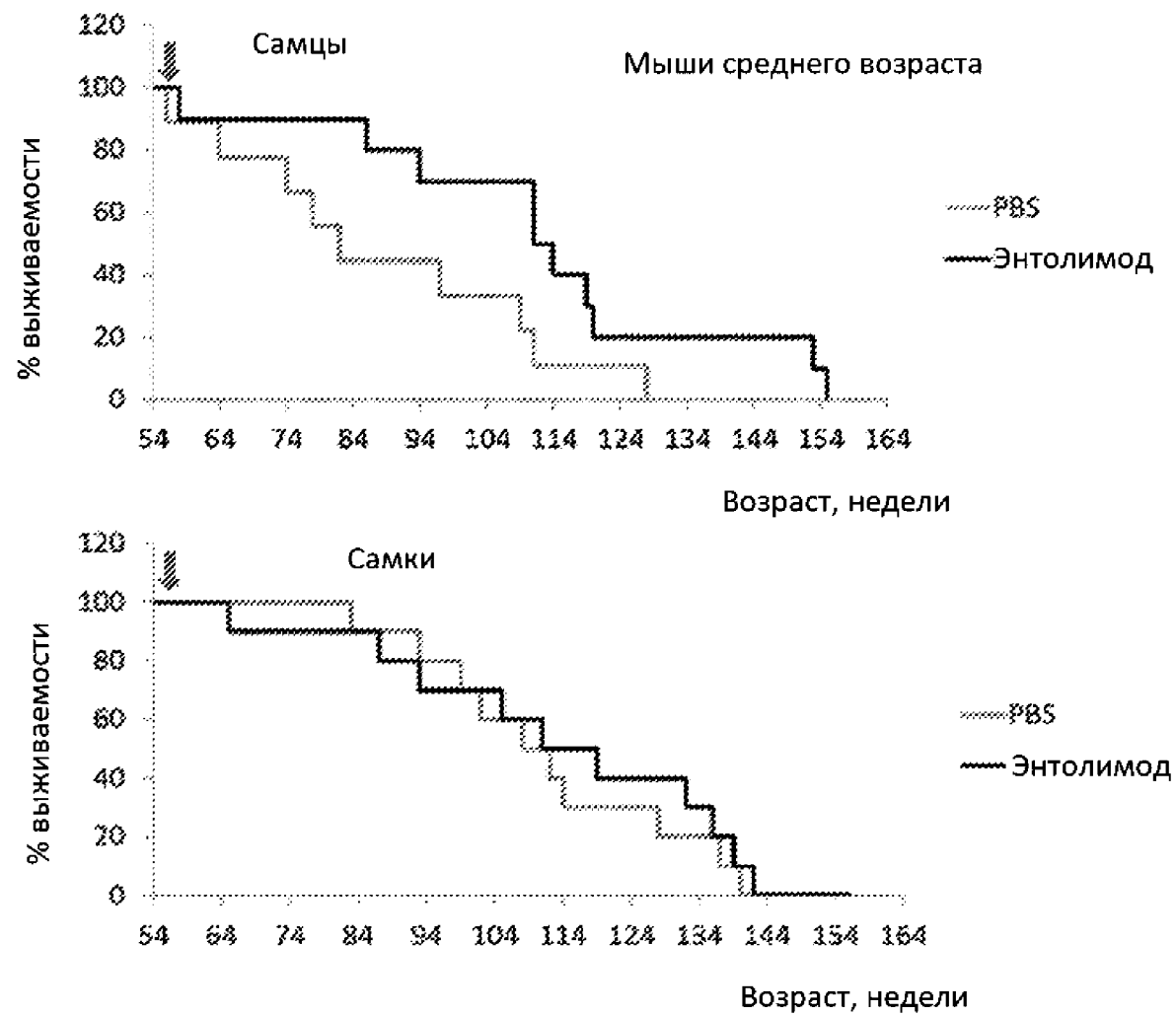
ФИГУРА 8



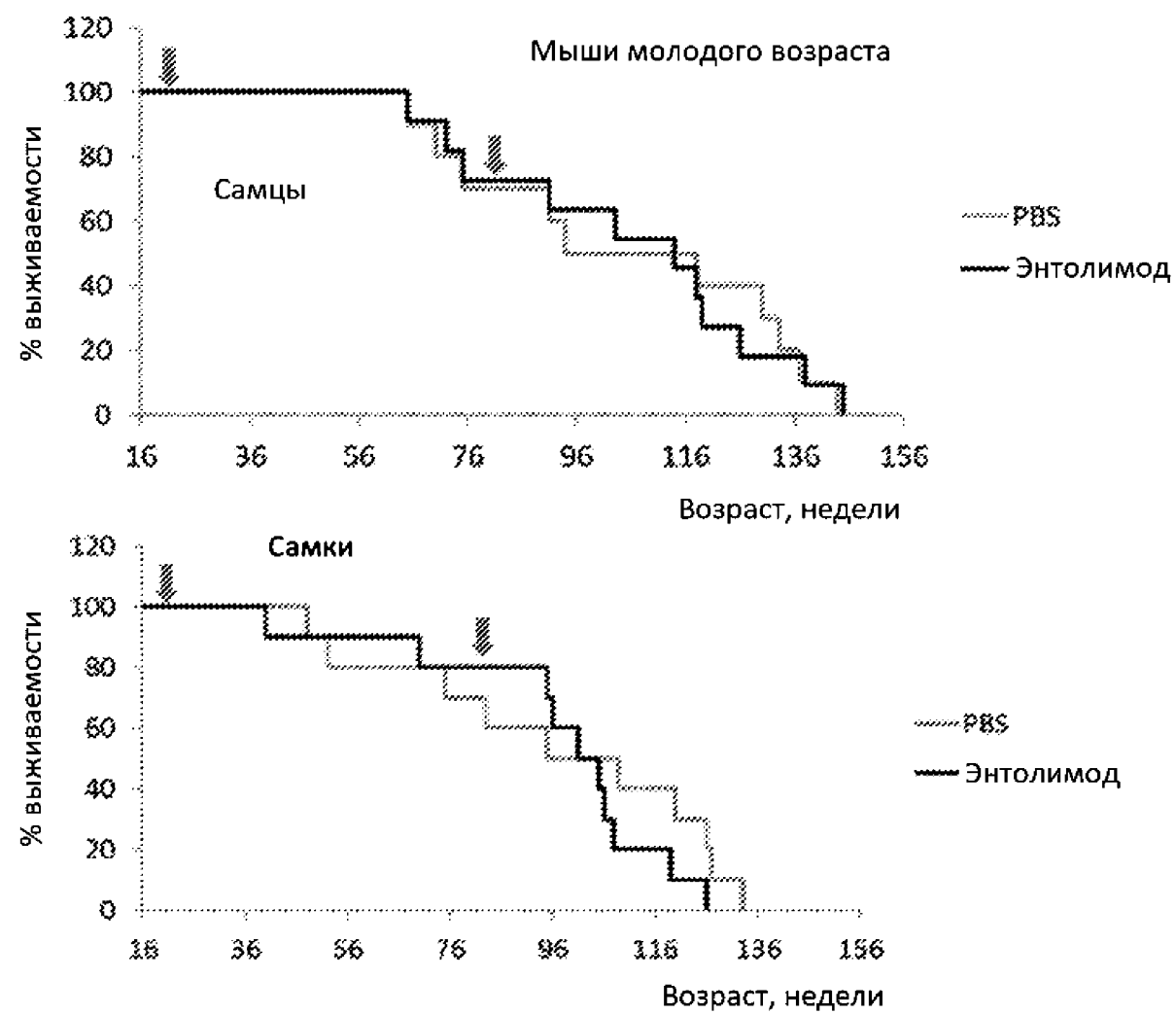
ФИГУРА 9



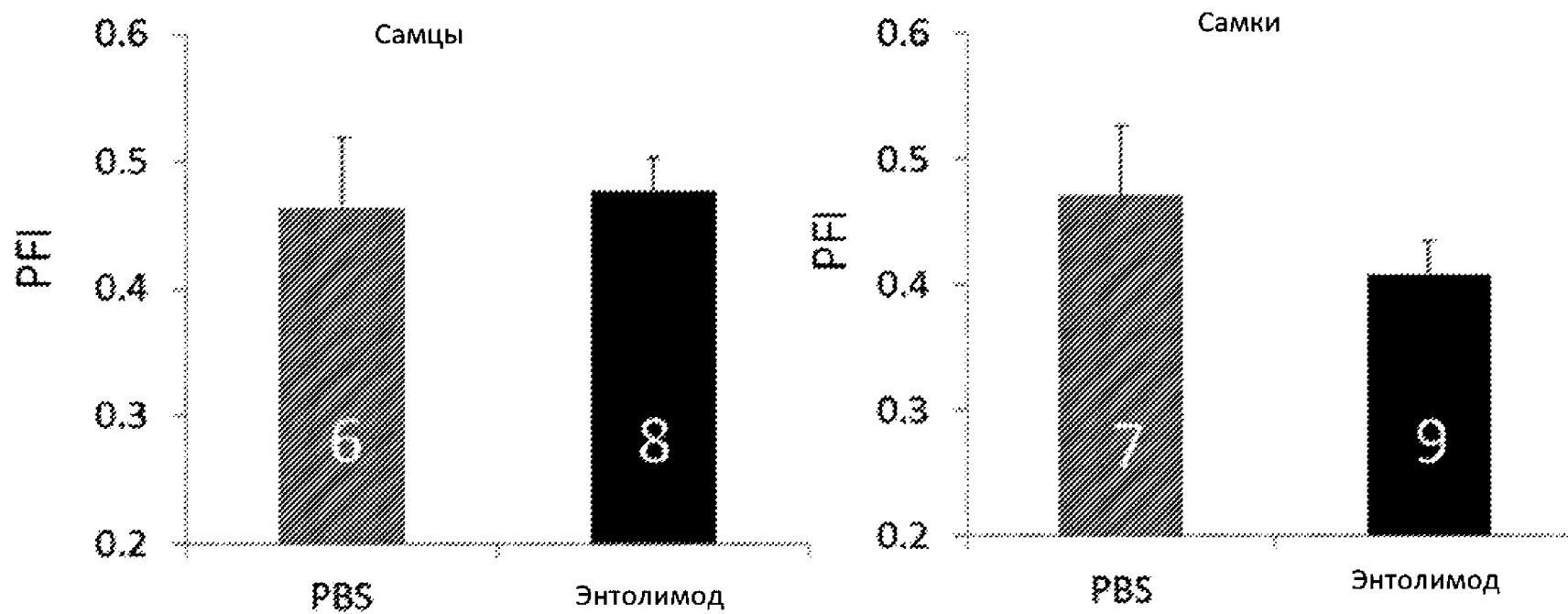
ФИГУРА 10



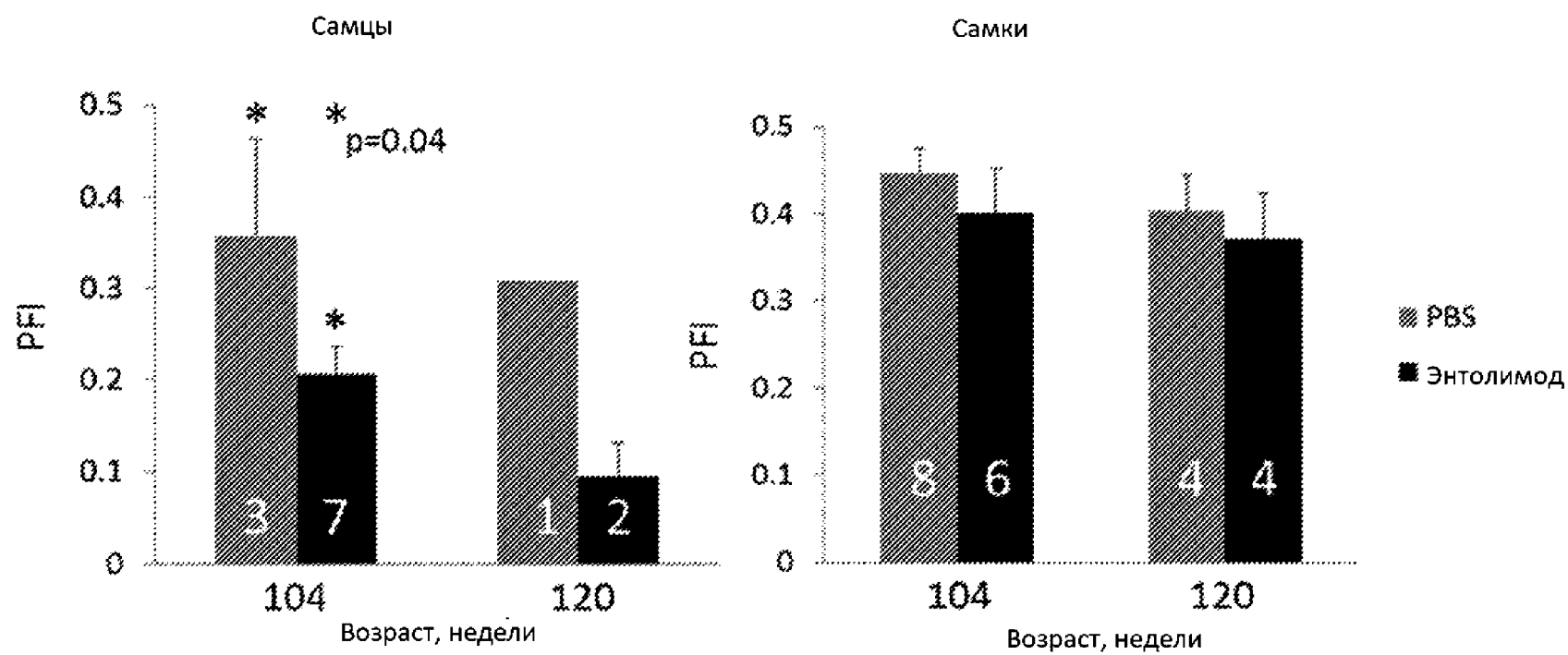
ФИГУРА 11



ФИГУРА 12



ФИГУРА 13



ФИГУРА 14

