

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290011 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.17

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.10

(54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ К СОРТИЛИНУ

(31) 62/860,207; 62/868,850; 62/874,475;
62/947,503; 62/961,591

(72) Изобретатель:
Пол Роберт, Уорд Майкл Ф., Лун Хуа,
Лу Шиао-Пин, Сиддики Омер Ризван,
Розенталь Арнон, Ринн Эрве (US)

(32) 2019.06.11; 2019.06.28; 2019.07.15;
2019.12.12; 2020.01.15

(33) US

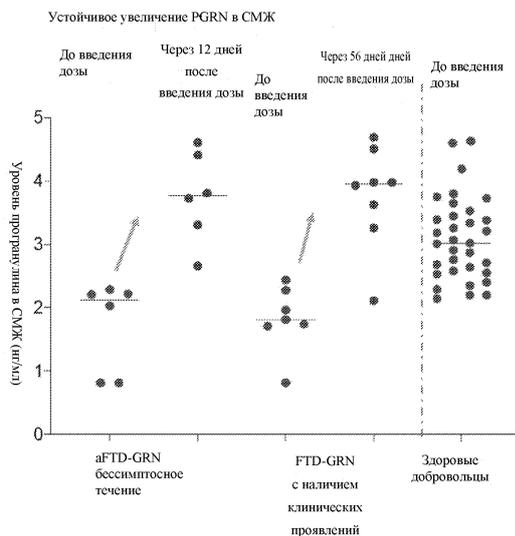
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2020/037054

(87) WO 2020/252066 2020.12.17

(71) Заявитель:
ЭЛЕКТОР ЭлЭлСи (US)

(57) Изобретение в целом относится к применению композиций, которые включают антитела, например моноклональные, химерные антитела, антитела с созревшей аффинностью, гуманизированные антитела, фрагменты антител и т.д., которые специфически связывают один или более эпитопов в белке сортилине, например сортилине человека или сортилине млекопитающих, и обладают улучшенными и/или усиленными функциональными характеристиками при лечении и/или замедлении прогрессирования заболевания или поражения у нуждающегося в этом индивидуума.



A1

202290011

202290011

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572152RU/025

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ К СОРТИЛИНУ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США №62/860 207, поданной 11 июня 2019 г., предварительной заявке США № 62/868 850, поданной 28 июня 2019 г.; по предварительной заявке США № 62/874 475, поданной 15 июля 2019 г., по предварительной заявке США № 62/947 503, поданной 12 декабря 2019 г. и по предварительной заявке США № 62/961 591, поданной 15 января 2020 г., каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ПОДАЧА ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

[0002] Содержание поданного в текстовом файле ASCII полностью включено в данный документ посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (имя файла: 735022003040SEQLIST.TXT, дата записи: 9 июня 2020 года, размер: 135 КБ).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Данное раскрытие относится к терапевтическому применению антител к сортилину.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Сортилин представляет собой трансмембранный белок типа I, который выступает как в качестве рецептора нескольких лигандов, так и для сортировки выбранного груза из сети транс-Гольджи (TGN) в поздние эндосомы и лизосомы для деградации. Сортилин связывает секретлируемый белок програнулин (PGRN) и направляет его на лизосомальную деградацию, тем самым негативно регулируя внеклеточный уровень PGRN (Hu, F et al. (2010) *Neuron* 68, 654-667). В соответствии с этим, дефицит сортилина значительно повышает уровень PGRN в плазме крови как в мышинных моделях *in vivo*, так и в клетках человека *in vitro* (Carrasquillo, M.M et al., (2010) *Am J Hum Genet* 87, 890-897; Lee, W.C et al., (2014) *Hum Mol Genet* 23, 1467-1478). Более того, было показано, что полиморфизм сортилина сильно связан с уровнем PGRN в сыворотке крови у людей (Carrasquillo MM e al., (2010), *Am J Hum Genet.* 10; 87(6):890-7).

[0005] Програнулин (PGRN) представляет собой секретлируемый, подобный фактору роста, трофический и противовоспалительный белок, который также играет роль адипокина, задействованного в вызванном диетой ожирении и инсулинорезистентности (Nguyen DA et al., (2013). *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24, 597- 606). На дефицит програнулина приходится примерно 25% всех наследственных форм лобно-височной деменции (ЛВД), нейродегенеративного заболевания с ранним началом. У пациентов с гетерозиготными мутациями с потерей функции в PGRN примерно на 50% снижены внеклеточные уровни белка, и у них неизменно развивается ЛВД, что делает PGRN причинным геном для развития заболевания (Baker, M et al., (2006) *Nature* 442, 916-

919; Carecchio M et al., (2011) *J Alzheimers Dis* 27, 781-790; Cruts, M et al., (2008) *Trends Genet* 24, 186-194; Galimberti, D et al., (2010) *J Alzheimers Dis* 19, 171-177). Кроме того, у пациентов с болезнью Альцгеймера были идентифицированы мутантные аллели PGRN (Seelaar, H et al., (2011). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82, 476-486). Важно отметить, что PGRN оказывает защитное действие в нескольких моделях заболеваний: повышение уровня PGRN ускоряет восстановление поведения после ишемии (Tao, J et al., (2012) *Brain Res* 1436, 130-136; Egashira, Y. et al., (2013) *J Neuroinflammation* 10, 105), подавляет локомоторный дефицит в модели болезни Паркинсона (Van Kampen, J.M et al. (2014). *PLoS One* 9, e97032), ослабляет патологию в модели бокового амиотрофического склероза (Laird, A.S et al., (2010). *PLoS One* 5, e13368.) и артрита (Tang, W et al., (2011). *Science* 332, 478-484), а также предотвращает дефицит памяти в модели болезни Альцгеймера (Minami, S.S et al., (2014). *Nat Med* 20, 1157-1164).

[0006] Благодаря различным взаимодействиям с белками, такими как програнулин, было показано, что сортилин и его многочисленные лиганды вовлечены в различные заболевания, нарушения и состояния, такие как лобно-височная деменция (ЛВД), боковой амиотрофический склероз (БАС), фенотипы бокового амиотрофического склероза-лобно-височной деменции, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия, нейропсихиатрические расстройства, сосудистая деменция, припадки, дистрофия сетчатки, возрастная макулярная дегенерация, глаукома, черепно-мозговая травма, старение, судороги, заживление ран, инсульт, артрит и атеросклеротические заболевания сосудов.

[0007] Новые терапевтические антитела, нацеленные на сортилин, являются одним из решений для лечения заболеваний, связанных с активностью сортилина. Моноклональные антитела, вводимые системно, как правило, имеют двухфазный фармакокинетический профиль, сначала распределяются относительно быстро, а затем выводятся более медленно (Ovacik, M and Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). Циркуляция системно введенных антител в основном ограничивается сосудистой системой и интерстициальным пространством (Ovacik, M and Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). Это связано с их размером, полярностью, кинетикой рециркуляции и клиренса, а также обычно относительно длительным периодом полураспада, который у людей часто составляет 11-30 дней (Ovacik, M and Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552).

[0008] Введение моноклональных антител представляет собой сложную задачу для терапевтического применения. Моноклональные антитела имеют ограниченную пероральную биодоступность, поэтому их обычно вводят внутривенно, подкожно или внутримышечно (Ovacik, M and Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). Из этих вариантов подкожное введение является наиболее удобным, поскольку может осуществляться в домашних условиях и часто самим пациентом, однако внутривенное введение обеспечивает более высокую системную экспозицию. Доставка в спинномозговую жидкость (СМЖ) требует высоких системных доз. Таким образом, когда

лечение требует воздействия на СМЖ, обычно требуется внутривенное введение, поскольку подкожное введение не может обеспечить доставку достаточно высоких доз.

[0009] Однако внутривенное введение особенно затруднительно для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как ЛВД и БАС. Эти заболевания поражают пациентов в течение длительного времени и поэтому требуют регулярного лечения на протяжении многих лет. Поскольку внутривенное введение невозможно проводить в домашних условиях, пациентов необходимо регулярно доставлять в инфузионные центры, что является тяжелым бременем как для пациента, так и для лица, осуществляющего уход. Наконец, потеря памяти, перепады настроения, агрессия и другие поведенческие симптомы этих заболеваний затрудняют соблюдение пациентом режима лечения.

[0010] Соответственно, существует потребность в терапевтических антителах, которые специфически связывают белки сортилина и блокируют связывание сортилина с его лигандами, такими как програнулин, или иным образом модулируют эффективную концентрацию лигандов, для лечения одного или нескольких заболеваний, расстройств и состояний, связанных с активностью сортилина. Кроме того, в связи с ограничениями в способах введения и дозирования существуют дополнительные потребности в определении способов лечения пациентов с помощью правильной дозы и введения этой дозы таким образом, чтобы облегчить соблюдение пациентом режима лечения. Все ссылки, приведенные в данном документе, включая патенты, заявки на патенты и публикации, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Настоящее раскрытие в целом относится к способам применения композиций, включающих антитела, *например*, моноклональные, химерные, гуманизированные антитела, фрагменты антител *и т.д.*, которые специфически связывают человеческий сортилин.

[0012] В определенных аспектах в данном документе представлен способ лечения и/или замедления прогрессирования заболевания или поражения у индивидуума, включающий введение индивидууму антитела к сортилину внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг один раз в четыре недели или чаще, при этом антитело содержит: (i) переменную область тяжелой цепи, включающую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); и переменную область легкой цепи, включающую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32); (ii) переменную область тяжелой цепи, включающую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2,

H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); и переменную область легкой цепи, включающую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 26), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33); или (viii) переменную область тяжелой цепи, включающую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); и переменную область легкой цепи, включающую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQGLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 27), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0013] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6), а переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0014] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом антитело содержит переменную область тяжелой цепи HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); а переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0015] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57.

сортилину содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

[0026] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой изотип IgG1, а Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях L234A, L235A и P331S, при этом нумерация положений остатков соответствует нумерации EU.

[0027] В некоторых вариантах осуществления доза составляет по меньшей мере около 35 мг/кг, по меньшей мере около 40 мг/кг, по меньшей мере около 45 мг/кг, по меньшей мере около 50 мг/кг, по меньшей мере около 55 мг/кг или по меньшей мере около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет около 60 мг/кг.

[0028] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят один раз в четыре недели.

[0029] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят один раз в четыре недели в дозе около 60 мг/кг.

[0030] В некоторых вариантах осуществления заболевание или поражение выбраны из группы, состоящей из лобно-височной деменции, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, судорог, дистрофии сетчатки, бокового амиотрофического склероза, черепно-мозговой травмы, повреждения спинного мозга, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, острого диссеминированного энцефаломиелита, дегенерации сетчатки, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, рассеянного склероза, септического шока, бактериальной инфекции, артрита и остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления заболевание или поражение представляет собой лобно-височную деменцию. В некоторых вариантах осуществления заболевание или поражение представляет собой боковой амиотрофический склероз.

[0031] В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным по мутации в GRN. В некоторых вариантах осуществления мутация в GRN является мутацией с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным по экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума наблюдаются симптомы лобно-височной деменции. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума отсутствуют симптомы лобно-височной деменции.

[0032] В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в один раз выше, чем уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в два раза выше, чем уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых

индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через двенадцать дней после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через 24 дня после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через 28, 35, 42, 49 или 56 дней после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через 28 дней, 35 дней, 42 дня, 49 дней или 56 дней после последнего введения антитела к сортилину.

[0036] В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 50% по сравнению с уровнем экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 70% по сравнению с уровнем экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается примерно через двенадцать или более дней после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается примерно через семнадцать или более дней после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается примерно через сорок дней или более после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается примерно через двенадцать или более дней после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается примерно через семнадцать или более дней после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается примерно через сорок дней или более после последнего введения антитела к сортилину.

[0037] В некоторых вариантах осуществления период полужизни антитела к сортилину в плазме крови составляет около 5 дней. В некоторых вариантах осуществления период полужизни антитела к сортилину в плазме крови составляет около 8 дней.

[0038] В некоторых вариантах осуществления индивидуум получает лечение в течение периода продолжительностью до 48 недель. В некоторых вариантах осуществления индивидуум получает лечение в течение периода продолжительностью 48 недель. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину осуществляется в первый день периода лечения и далее каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят в общей сложности 13 раз в течение периода лечения.

[0039] В некоторых вариантах осуществления заболевание или поражение представляет собой лобно-височную деменцию (ЛВД), а уровень легких цепей нейрофиламентов (NfL) в плазме снижен по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления заболевание или поражение представляет собой лобно-височную деменцию (ЛВД), а уровень легких цепей нейрофиламентов (NfL) в плазме снижен по меньшей мере на 10% после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнем легких цепей нейрофиламентов (NfL) в плазме до введения антитела к сортилину.

[0040] В некоторых вариантах осуществления уровни белка CTSB в СМЖ индивидуума повышаются по меньшей мере на около 20% по сравнению с уровнями белка CTSB в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровни белка SPP1 в СМЖ индивидуума снижаются по меньшей мере на около 10% по сравнению с уровнями белка SPP1 в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровни белка CTSB в СМЖ индивидуума повышаются по меньшей мере на около 20% после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка CTSB в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровни белка SPP1 в СМЖ индивидуума снижаются по меньшей мере на около 10% после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка SPP1 в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровни белка N-ацетилглюкозаминкиназы (NAGK) в СМЖ индивидуума повышаются после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка NAGK в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровни белка одного или более воспалительных белков в СМЖ индивидуума снижаются после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка одного или более воспалительных белков в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину, причем один или более воспалительных белков выбраны из группы, состоящей из 14-3-3 белка эпсилон (YWHAЕ), фактора воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующего фактора 1 (CSF1), хитиназы 1 (CHIT1), лимфоцитарного антигена 86 (LY86) и CD86.

[0041] В другом аспекте в данном документе предложен способ мониторинга лечения индивидуума, которому вводят антитело к сортилину, включающий измерение уровня одного или более белков в образце, взятом у индивидуума, до и после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, причем один или более

белков представляют собой CTSB и/или SPP1. В некоторых вариантах осуществления способ мониторинга лечения индивидуума, которому вводят антитело к сортилину, дополнительно включает стадию оценки активности антитела к сортилину у индивидуума на основе уровня одного или более белков в образце. В некоторых вариантах осуществления образец берется из спинномозговой жидкости индивидуума или крови индивидуума. В некоторых вариантах осуществления образец берется из спинномозговой жидкости индивидуума.

[0042] В другом аспекте в данном документе предложен способ мониторинга лечения индивидуума, которому вводят антитело к сортилину, включающий измерение уровня одного или более белков в образце, взятом у индивидуума, до и после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, причем один или более белков выбраны из группы, состоящей из CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, СНIT1, LY86 и CD86. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку активности антитела к сортилину у индивидуума на основе уровня одного или более белков в образце. В некоторых вариантах осуществления образец берется из спинномозговой жидкости индивидуума. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень CTSB в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, повышается по сравнению с уровнем CTSB в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень CTSB в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, повышается по меньшей мере на около 20% по сравнению с уровнем CTSB в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень SPP1 в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или несколько доз антитела к сортилину, снижается по сравнению с уровнем SPP1 в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень SPP1 в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину снижается по меньшей мере на около 10% по сравнению с уровнем SPP1 в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень NAGK в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину по сравнению с уровнем NAGK в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровни одного или более воспалительных белков в спинномозговой жидкости после того,

как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, снижаются по сравнению с уровнем одного или более воспалительных белков в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или несколько доз антитела к сортилину, где один или более воспалительных белков выбраны из группы, состоящей из 14-3-3 белка эpsilon (YWHAЕ), фактора воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующего фактора 1 (CSF1), хитиназы 1 (CHIT1), лимфоцитарного антигена 86 (LY86) и CD86. В некоторых вариантах осуществления образец берется из крови индивидуума.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0043] На **ФИГ. 1А-1С** представлены исследования фармакокинетики и фармакодинамики у приматов, отличных от человека, которым вводили однократные дозы антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS. На **ФИГ. 1А** представлен уровень SORT1 в лейкоцитах периферической крови в процентах от исходного уровня в указанные моменты времени (в часах) указанными дозами антитела к сортилину. Экспрессия SORT1 снижалась при всех протестированных дозах антител к сортилину. Более высокие дозы антител (60 мг/кг, 200 мг/кг) приводили к более раннему и более продолжительному снижению уровней SORT1 по сравнению с более низкими дозами антител к сортилину (5 мг/кг, 20 мг/кг). На **ФИГ. 1В** представлены уровни PGRN в плазме в процентах от исходного уровня в указанные моменты времени после лечения (в часах) указанными дозами антитела к сортилину. Уровни PGRN повышались в зависимости от времени и дозы. В частности, уровни PGRN в плазме повышались в 3-4 раза при C_{max} по сравнению с исходными уровнями для всех протестированных доз антител к сортилину и оставались повышенными в течение более длительных периодов времени при более высоких дозах антител. На **ФИГ. 1С** представлены уровни PGRN в СМЖ в процентах от исходного уровня в указанные моменты времени после лечения (в часах) указанными дозами антитела к сортилину. Уровни PGRN в СМЖ повышались в 2-3 раза по сравнению с исходным уровнем у животных, которым вводили 20 мг/кг, 60 мг/кг или 200 мг/кг. Как и в случае с уровнями PGRN в плазме (**ФИГ. 1В**), уровень PGRN в СМЖ оставался повышенным с течением времени в группах применения более высокой дозы антител. Для **ФИГ. 1А-1С**, n=3 животных на дозу.

[0044] На **ФИГ. 2А-2С** представлены исследования фармакокинетики и фармакодинамики у приматов, отличных от человека, которым вводили многократные дозы антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS. Животным (2 самцам и 2 самкам) вводили антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в дозе 60 мг/кг один раз в неделю в течение четырех недель. Дни введения дозы представлены вертикальными пунктирными линиями. На **ФИГ. 2А** показано среднее значение (+/- стандартное отклонение) концентрации SORT1 в лейкоцитах (WBC) периферической крови в процентах от исходного уровня в указанные моменты времени (дни). Уровни SORT1 в лейкоцитах периферической крови оставались пониженными на протяжении всего исследования. На **ФИГ. 2В** представлено среднее значение (+/- стандартное отклонение)

концентрации PGRN в плазме в процентах от исходного уровня (нормализованное) в указанные моменты времени (дни). Уровни PGRN в плазме повышались в 5-6 раз по сравнению с исходным уровнем на пиковых уровнях. Снижение уровня PGRN в плазме наблюдалось после четвертого и последнего введения антитела к сортилину; однако уровни PGRN в плазме оставались повышенными в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. На **ФИГ. 2С** представлено среднее значение (+/- стандартное отклонение) концентрации PGRN в СМЖ в процентах от исходного уровня (нормализованное) в указанные моменты времени (дни). Уровни PGRN в СМЖ повышались в 3-4 раза по сравнению с исходным уровнем (**ФИГ. 2С**).

[0045] На **ФИГ. 3А-3С** показано влияние антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS на уровни SORT1 в лейкоцитах и на уровни PGRN в плазме. На **ФИГ. 3А** пунктирные линии представляют уровни экспрессии SORT1 на периферических лейкоцитах (wbc) в виде процентного изменения от исходного уровня в указанные моменты времени в 5 когортах здоровых добровольцев, получавших указанные дозы антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS; сплошные линии представляют уровни PGRN в плазме (PL) в виде процентного изменения от исходного уровня в указанные моменты времени в 5 когортах здоровых добровольцев, получавших указанные дозы антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS. Введение антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS людям приводило к снижению уровней экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови и повышению уровней PGRN в плазме. Дополнительный анализ уровней SORT1 в лейкоцитах периферической крови в указанные моменты времени (дни после введения дозы) у людей, которым вводили антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS, представлен на **ФИГ. 3В**. Дополнительный анализ уровней PGRN относительно исходного уровня в указанные моменты времени (дни после введения дозы) у субъектов-людей, которым вводили антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS, представлен на **ФИГ. 3С**. Горизонтальная пунктирная линия указывает на 2-кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем.

[0046] На **ФИГ. 4А-4С** показано влияние антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS на уровни PGRN в лейкоцитах и на уровни СМЖ. Данные фармакодинамики в отношении уровней PGRN в СМЖ были получены от здоровых добровольцев, получивших дозу 0 мг/кг (плацебо), 15 мг/кг, 30 мг/кг или 60 мг/кг. Взятие образцов СМЖ проводилось до введения дозы, а затем примерно через 30 часов, 12 дней, 24 дня и 42 дня после введения антитела. Как показано на **ФИГ. 4А**, статистически значимое повышение уровней PGRN в СМЖ (по сравнению с уровнями PGRN, наблюдаемыми на исходном уровне) наблюдалось через 30 часов и 12 дней для всех когорт. Кроме того, введение антитела в дозе 60 мг/кг приводило к повышенным уровням PGRN в СМЖ, которые сохранялись в течение по меньшей мере 24 дней после однократного внутривенного введения дозы антитела к сортилину. На **ФИГ. 4В** показано процентное изменение по сравнению с исходным показателем уровней PGRN в СМЖ у здоровых добровольцев, получавших дозы 0 мг/кг (плацебо), 15 мг/кг («Когорта 3»), 30 мг/кг («Когорта 4») или 60

мг/кг («Когорта 5») на в день 13 исследования (через 12 дней после введения дозы). Звездочки указывают на статистическую значимость. (****: $P < 0,0001$, с поправкой на множественность). **На ФИГ. 4С** показано процентное изменение относительно исходного показателя уровней PGRN в спинномозговой жидкости в указанные дни после введения дозы у здоровых добровольцев, которым вводили дозу 60 мг/кг («Когорта 5» и «Когорта 6» вместе взяты).

[0047] **На ФИГ. 5А-5С** показано влияние антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS на уровни PGRN в плазме и СМЖ субъектов с aFTD-GRN и FTD-GRN. **На ФИГ. 5А** представлено среднее процентное изменение уровней PGRN в плазме в указанные дни после введения дозы у одного субъекта с aFTD-GRN и трех субъектов с FTD-GRN. **На ФИГ. 5В** представлено среднее процентное изменение уровней PGRN в СМЖ по сравнению с исходным уровнем у одного субъекта с aFTD-GRN (день 13 исследования) и трех пациентов с FTD-GRN (день 57 исследования). **На ФИГ. 5С** представлена концентрация PGRN в СМЖ (нг/мл) у здоровых добровольцев и у трех пациентов с FTD-GRN до введения дозы и в день 57 исследования.

[0048] **На ФИГ. 6** представлено схематическое изображение исследования фазы 2, описанного в примере 3. СМЖ - спинномозговая жидкость; GRN - гранулин; в/в - внутривенно; МРТ - магнитно-резонансная томография; ФД - фармакодинамический; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; q4w - каждые 4 недели; TSPO - транслокаторный белок.

[0049] **На ФИГ. 7** показано влияние антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS на концентрацию PGRN (нг/мл) в плазме субъектов с aFTD-GRN и FTD-GRN в указанные моменты времени после введения антитела, как описано в примере 5. ОД - однократная доза; МД - многократная доза. Средние исходные концентрации PGRN в плазме здоровых добровольцев (ЗД) и пациентов с ЛВД обозначены горизонтальными линиями.

[0050] **На ФИГ. 8** показано влияние антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS на концентрацию PGRN (нг/мл) в СМЖ субъектов с aFTD-GRN (бессимптомное течение) и FTD-GRN (с клиническим проявлением) в указанные моменты времени после введения антитела. Приведены концентрации PGRN в СМЖ у здоровых добровольцев (ЗД). У одного субъекта с клиническим проявлением заболевания не было зарегистрировано результата в отношении PGRN в СМЖ на исходном уровне.

[0051] **На ФИГ. 9** показано влияние антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS на сигнатуру белков в СМЖ у пациентов с FTD-GRN с помощью анализа SOMASCAN > 1000 белков, как описано в примере 5. На оси Y представлены Z-баллы соотношения уровней каждого белка у пациентов с FTD-GRN и у здоровых добровольцев. На оси X представлены Z-баллы отношения уровней каждого белка у пациентов с FTD-GRN через 57 дней после введения антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS и на исходном уровне (до введения антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS). Белки, экспрессия которых повышена у пациентов с FTD-GRN и нормализовалась после

введения антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS, показаны в верхнем левом квадранте диаграммы рассеяния. Белки, экспрессия которых снижена у пациентов с FTD-GRN и которая была восстановлена после введения антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS, показаны в нижнем правом квадранте диаграммы рассеяния.

[0052] **На ФИГ. 10А-10В** показаны уровни NfL в плазме у пациентов с FTD-GRN. **На ФИГ. 10А** уровни NfL в плазме измеряли с использованием анализа SIMOA Nf-Light Advantage от Quinterix. **На ФИГ. 10А** уровни NfL в плазме указаны в различные моменты времени как отношение к исходному уровню для каждого из пяти пациентов. **На ФИГ. 10В** показано среднее геометрическое данных, представленных на **ФИГ. 10А**.

[0053] **На ФИГ. 11А-11В** показано влияние антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS на SPP1, биомаркер, активность которого повышается у пациентов с ЛВД, и CTSB, биомаркер, активность которого снижается у пациентов с ЛВД. **На ФИГ. 11А** показано, что биомаркер SPP1 повышается у пациентов с ЛВД по сравнению со здоровыми добровольцами, а лечение пациентов с ЛВД с помощью S-60-15.1 [N33T] LALAPS снижает уровень SPP1 ближе к нормальному. И наоборот, **на ФИГ. 11В** показано, что биомаркер CTSB понижен у пациентов с ЛВД по сравнению со здоровыми добровольцами, а лечение пациентов с ЛВД с помощью S-60-15.1 [N33T] LALAPS повышает уровни CTSB ближе к нормальным уровням.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[0054] В контексте данного документа термин *«предотвращение»* включает обеспечение профилактики в отношении возникновения или рецидива конкретного заболевания, расстройства или состояния у индивидуума. Индивидуум может быть предрасположен к определенному заболеванию, нарушению или состоянию, быть восприимчивым к нему или иметь риск развития такого заболевания, нарушения или состояния, но у него еще не диагностировано заболевание, нарушение или состояние.

[0055] В контексте данного документа индивидуум, *«подверженный риску»* развития конкретного заболевания, расстройства или состояния, может иметь или не иметь выявляемое заболевание или симптомы заболевания, а также может проявлять или не проявлять выявляемое заболевание или симптомы заболевания до применения способов лечения, описанных в данном документе. *«Подверженный риску»* означает, что у индивидуума есть один или более факторов риска, которые представляют собой измеримые параметры, которые коррелируют с развитием конкретного заболевания, расстройства или состояния, как известно в данной области техники. Индивидуум, имеющий один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития конкретного заболевания, расстройства или состояния, чем индивид без одного или более из этих факторов риска.

[0056] В контексте данного документа термин *«лечение»* относится к клиническому вмешательству, предназначенному для изменения естественного течения у индивидуума, подвергающегося лечению, в ходе клинической патологии. Желательные эффекты

лечения включают снижение скорости прогрессирования, улучшение или облегчения патологического состояния, а также ремиссию или улучшение прогноза конкретного заболевания, расстройства или состояния. Индивид успешно «пролечен», например, если один или более симптомов, связанных с конкретным заболеванием, расстройством или состоянием, смягчены или устранены.

[0057] «*Эффективное количество*» относится к по меньшей мере эффективному количеству в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата. Эффективное количество можно вводить за одно или более введений. Эффективное количество в контексте данного документа может варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса индивида, а также способность лечения вызывать желаемый ответ у индивидуума. Эффективным количеством также является такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты лечения перевешиваются терапевтически полезными эффектами. Для профилактического применения полезные или желаемые результаты включают такие результаты, как устранение или снижение риска, уменьшение степени тяжести или отсрочка начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы во время развития болезни. Для терапевтического применения полезные или желаемые результаты включают клинические результаты, такие как уменьшение степени выраженности одного или более симптомов, вызванных заболеванием, повышение качества жизни людей, страдающих этим заболеванием, уменьшение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, усиление эффекта другого лекарственного средства, такое как нацеливание, замедление прогрессирования заболевания и/или продление выживаемости. Эффективное количество лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения прямо или косвенно. Как понятно в клиническом контексте, эффективное количество лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции может быть достигнуто или не достигнуто в комбинации с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией. Таким образом, «эффективное количество» можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и можно считать, что один агент вводят в эффективном количестве, если в комбинации с одним или более другими агентами может быть получен или достигнут желаемый результат.

[0058] В контексте данного документа введение «*в комбинации*» с другим соединением или композицией включает одновременное введение и/или введение в разное время. Совместное введение также включает введение в виде совместного препарата или введение в виде отдельных композиций, в том числе с разными частотами или интервалами дозирования и с использованием одного и того же пути введения или разных путей введения.

[0059] «*Индивидуум*» в целях лечения, профилактики или снижения риска относится к любому животному, классифицируемому как млекопитающее, включая людей, домашних и сельскохозяйственных животных, а также животных из зоопарка, спортивных или домашних животных, таких как собаки, лошади, кролики, крупный рогатый скот, свиньи, хомяки, песчанки, мыши, хорьки, крысы, кошки и т. д. Предпочтительно индивидуум представляет собой человека.

[0060] Термины «*сортилин*» или «*полипептид сортилин*» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к любому нативному сортилину из любого источника млекопитающих, включая приматов (например, людей и яванских макаков) и грызунов (например, мышей и крыс), если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает как последовательности дикого типа, так и встречающиеся в природе варианты последовательности, например, варианты сплайсинга или аллельные варианты. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает «полноразмерный» непротессированный сортилин, а также любую форму сортилина, полученную в результате процессинга в клетке. В некоторых вариантах осуществления сортилин представляет собой человеческий сортилин. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность типового сортилина человека представляет собой SEQ ID NO: 81.

[0061] Термины «*антитело к сортилину*», «*антитело, которое связывается с сортилином*» и «*антитело, которое специфически связывает сортилин*» относятся к антителу, которое способно связывать сортилин с достаточной аффинностью, так что антитело становится пригодным в качестве диагностического и/или терапевтического средства нацеливания на сортилин. В одном варианте осуществления степень связывания антитела к сортилину с неродственным полипептидом, не относящимся к сортилину, составляет менее около 10% от связывания антитела с сортилином, как измерено, например, с помощью радиоиммунологического анализа (РИА). В определенных вариантах осуществления антитело, которое связывается с сортилином, имеет константу диссоциации (KD), равную <1 мкМ, <100 нМ, <10 нМ, <1 нМ, <0,1 нМ, <0,01 нМ или <0,001 нМ (например, 10⁻⁸ М или менее, например, от 10⁻⁸ М до 10⁻¹³ М, например, от 10⁻⁹ М до 10⁻¹³ М). В определенных вариантах осуществления антитело к сортилину связывается с эпитопом сортилина, который является консервативным для сортилина от разных видов.

[0062] Термин «*иммуноглобулин*» (Ig) используется в данном документе взаимозаменяемо с термином «*антитело*». Термин «*антитело*» в данном документе используется в самом широком смысле и, в частности, охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (*например*, биспецифические антитела), включая антитела, образованные по меньшей мере из двух интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность.

[0063] «*Нативные антитела*» обычно представляют собой гетеротетрамерные

гликопротеины около 150 000 дальтон, состоящие из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Каждая легкая цепь связана с тяжелой цепью одной ковалентной дисульфидной связью, в то время как количество дисульфидных связей варьирует среди тяжелых цепей различных изотипов иммуноглобулинов. Каждая тяжелая и легкая цепь также имеет регулярно расположенные внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая тяжелая цепь имеет на одном конце переменный домен (V_H), за которым следует ряд константных доменов. Каждая легкая цепь имеет переменный домен на одном конце (V_L) и константный домен на другом конце; константный домен легкой цепи выровнен с первым константным доменом тяжелой цепи, а переменный домен легкой цепи выровнен с переменным доменом тяжелой цепи. Считается, что конкретные аминокислотные остатки образуют область контакта между переменными доменами легкой цепи и тяжелой цепи.

[0064] Для получения информации о структуре и свойствах различных классов антител, см., например, Basic and Clinical Immunology, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6.

[0065] Легкая цепь цепи антител от любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа («κ») и лямбда («λ»), на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей (CH) иммуноглобулины могут быть определены в разные классы или изотипы. Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, тяжелые цепи которых обозначены альфа («α»), дельта («δ»), эпсилон («ε»), гамма («γ»), и ми («μ»), соответственно. Классы γ и α далее делятся на подклассы (изотипы) на основе относительно незначительных различий в последовательности и функции CH, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны и в целом описаны, например, в Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000).

[0066] «*Переменная область*» или «*переменный домен*» антитела, такого как антитело к сортилину по данному изобретению, относится к аминоконцевым доменам тяжелой или легкой цепи антитела. Переменные домены тяжелой цепи и легкой цепи можно обозначать как « V_H » и « V_L », соответственно. Эти домены обычно являются наиболее переменными частями антитела (по сравнению с другими антителами того же класса) и содержат сайты связывания антигена.

[0067] Термин «*переменный*» относится к тому факту, что определенные сегменты переменных доменов сильно различаются по последовательности среди антител, таких как антитела к сортилину по данному изобретению. Переменный домен опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. Однако переменность не распределяется равномерно по всему диапазону переменных доменов. Напротив, она сосредоточена в трех сегментах

вариабельных доменов как легкой, так и тяжелой цепи, называемых гипервариабельными (HVR) областями. Более высококонсервативные части вариабельных доменов называются каркасными областями (FR). Каждый из вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей состоит из четырех областей FR, в значительной степени принимающих конфигурацию бета-листов, связанных тремя HVR, которые образуют петли, соединяющие и в некоторых случаях образующие часть структуры бета-слоев. HVR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости от областей FR и вместе с HVR из другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антител (см. Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Константные домены не участвуют непосредственно в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности.

[0068] «Выделенное» антитело, такое как антитело к сортилину по данному изобретению, представляет собой антитело, которое было идентифицировано, отделено и/или выделено из компонента его производственной среды (*например*, естественным или рекомбинантным путем). Предпочтительно выделенный полипептид не связан со всеми другими загрязняющими компонентами из его производственной среды. Загрязняющими компонентами среды выработки, такими как рекомбинантные трансфицированные клетки, являются материалы, которые, как правило, препятствуют исследовательскому, диагностическому или терапевтическому применению антитела и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В предпочтительных вариантах осуществления полипептид будет очищен (1) до более 95% по массе антитела, как определено, например, методом Лоури, и в некоторых вариантах осуществления для более 99% по массе, (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности, используя секвенатор с вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности SDS-PAGE в невозстанавливающих или восстанавливающих условиях с использованием красителя Кумасси синего или, предпочтительнее, красителя на основе серебра. Выделенное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных Т клетках, поскольку по меньшей мере один компонент естественной среды антитела будет отсутствовать. Обычно, однако, выделенный полипептид или антитело будут получены с помощью по меньшей мере одного этапа очистки.

[0069] В контексте данного документа термин «*моноклональное антитело*» относится к антителу, такому как антитело к сортилину по данному изобретению, полученному из популяции по существу гомогенных антител, *т.е.* отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций и/или посттрансляционных модификаций (*например*, изомеризации, амидирования и *т.д.*), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными и направлены против одного антигенного сайта. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые обычно

включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В дополнение к своей специфичности, моноклональные антитела выгодны тем, что они синтезируются гибридомной культурой, незагрязненной другими иммуноглобулинами. Термин-модификатор «моноклональное» указывает на характер антитела как полученного из по существу гомогенной популяции антител и не должен толковаться как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, используемые в соответствии с данным изобретением, могут быть получены различными способами, включая, но не ограничиваясь одним или более из следующих способов, способы иммунизации животных, включая, но не ограничиваясь ими, крыс, мышей, кроликов, морских свинок, хомяков и/или кур одним или более из ДНК, вирусоподобных частиц, полипептида(-ов) и/или клетки(клеток), способы получения гибридомы, способы клонирования В-клеток, способы рекомбинантной ДНК и технологии получения человеческих или человекоподобных антител у животных, имеющих части или все локусы иммуноглобулина человека или гены, кодирующие последовательности иммуноглобулина человека.

[0070] Термины «*полноразмерное антитело*», «*интактное антитело*» или «*целое антитело*» используются взаимозаменяемо для обозначения антитела, такого как антитело к сортилину по данному изобретению, в его по существу интактной форме, в отличие от фрагмент антитела. В частности, полные антитела включают антитела с тяжелой и легкой цепями, включая область Fc. Константные домены могут быть константными доменами нативной последовательности (например, константными доменами нативной последовательности человека) или вариантами их аминокислотной последовательности. В некоторых случаях интактное антитело может выполнять одну или более эффекторных функций.

[0071] «*Фрагменты антител*» содержит часть интактного антитела, предпочтительно антигенсвязывающую и/или переменную область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают Fab, Fab', F(ab')₂ и фрагменты Fv; диатела; линейные антитела (см. патент США 5641870, пример 2; Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)); молекулы одноцепочечных антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[0072] Расщепление папаином антител, таких как антитела к сортилину по данному изобретению, дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых фрагментами «Fab», и остаточный фрагмент «Fc», имеющий название, отражающее способность легко кристаллизоваться. Фрагмент Fab состоит из всей L-цепи вместе с доменом переменной области H-цепи (V_H) и первого константного домена одной тяжелой цепи (C_{H1}). Каждый фрагмент Fab является моновалентным по отношению к связыванию антигена, *то есть* он имеет единственный антигенсвязывающий сайт. Расщепление антитела пепсином приводит к образованию одного большого фрагмента F(ab')₂, который примерно соответствует двум дисульфидно связанным фрагментам Fab,

имеющим разную антигенсвязывающую активность и все еще способным к перекрестному связыванию антигена. Фрагменты Fab' отличаются от фрагментов Fab наличием нескольких дополнительных остатков на карбокси-конце домена C_{H1}, включая один или более цистеинов из шарнирной области антитела. В данном документе Fab'-SH является обозначением для Fab'-фрагмента, в котором цистеиновые остатки константных доменов несут свободную тиольную группу. F(ab')₂-фрагменты антитела первоначально получали в виде пар Fab'-фрагментов, которые имеют шарнирные цистеины между ними. Также известны другие химические соединения фрагментов антитела.

[0073] Фрагмент Fc содержат карбоксиконцевые части обеих H-цепей, удерживаемые вместе дисульфидами. Эффекторные функции антител определяются последовательностями в области Fc, области, которая также распознается рецепторами Fc (FcR), обнаруженными на определенных типах клеток.

[0074] «Fv» представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный сайт распознавания антигена и антигенсвязывающий сайт. Этот фрагмент состоит из димера одного переменного домена тяжелой цепи и одного переменного домена легкой цепи в плотной нековалентной ассоциации. При фолдинге этих двух доменов наружу выступают шесть гипервариабельных петель (по 3 петли на каждой H- и L-цепи), аминокислотные остатки которых участвуют в связывании антигена и придают антителу специфичность по отношению к связыванию антигена. Однако даже один переменный домен (или половина Fv, содержащая только три HVR, специфичных по отношению к антигену) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и при более низкой аффинности, чем весь сайт связывания.

[0075] «Одноцепочечный Fv», также сокращенно обозначаемый как «sFv» или «scFv», представляет собой фрагменты антител, которые содержат домены антител V_H и V_L, связанные в одну полипептидную цепь. Предпочтительно, полипептид sFv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами V_H и V_L, дающий возможность sFv образовывать требуемую структуру для связывания антигена. Обзор по sFv см. у Pluckthun в *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

[0076] «Функциональные фрагменты» антител, таких как антитела к сортилину по данному изобретению, содержат часть интактного антитела, обычно содержащую антигенсвязывающую или переменную область интактного антитела или область F антитела, которая сохраняет или модифицировал способность связывания FcR. Примеры фрагментов антител включают линейные антитела, молекулы одноцепочечных антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[0077] Термин «дидомена» относится к небольшим фрагментам антител, полученным путем конструирования фрагментов sFv (см. предыдущий абзац) с короткими линкерами (около 5-10 остатков) между доменами V_H и V_L, так что достигаются межцепочечное, но не внутрицепочечное спаривание переменных доменов, в результате чего получается двухвалентный фрагмент, то есть фрагмент, имеющий два

антигенсвязывающих сайта. Биспецифические диатела представляют собой гетеродимеры двух «поперечно сшитых» фрагментов sFv, в которых домены V_H и V_L двух антител присутствуют на разных полипептидных цепях.

[0078] В контексте данного документа термин «химерное антитело» относится к антителу (иммуноглобулину), такому как антитело к сортилину по данному изобретению, т.е. те, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от определенного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а оставшая часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность. Представляющие интерес химерные антитела включают антитела PRIMATIZED[®], в которых антигенсвязывающая область антитела происходит из антитела, продуцируемого, например, иммунизацией макака представляющим интерес антигеном. В контексте данного документа термин «гуманизованное антитело» означает подгруппу «химерных антител».

[0079] «Гуманизованные» формы нечеловеческих (*например*, мышинных) антител, такие как гуманизованные формы антител к сортилину по настоящему изобретению, представляют собой химерные антитела, содержащие аминокислотные остатки нечеловеческих HVR и аминокислотные остатки человеческих FR. В определенных вариантах осуществления гуманизованное антитело будет содержать по существу все из по меньшей мере одного, а обычно двух переменных доменов, в которых все или по существу все HVR (*например*, CDR) соответствуют таковым у нечеловеческого антитела, и все или практически все FR соответствуют FR человеческого антитела. Гуманизованное антитело необязательно может содержать по меньшей мере часть константной области антитела, происходящую от человеческого антитела. «Гуманизованная форма» антитела, *например*, нечеловеческого антитела, относится к антителу, которое подверглось гуманизации.

[0080] «Человеческое антитело» представляет собой антитело, которое обладает аминокислотной последовательностью, соответствующей таковой у антитела, такого как антитело к сортилину по данному изобретению, продуцируемого человеком и/или полученного с использованием любой из методик для получения человеческих антител, как раскрыто в данном документе. Из этого определения человеческого антитела явным образом исключено гуманизованное антитело, содержащее не принадлежащие человеку антигенсвязывающие остатки. Человеческие антитела можно получать, используя различные технологии, известные в данной области техники, включая библиотеки фагового дисплея и платформенные технологии на основе дрожжей. Человеческие антитела можно получать путем введения антигена трансгенному животному, которое было модифицировано так, чтобы вырабатывать такие антитела в ответ на антигенную стимуляцию, но чьи эндогенные локусы были инактивированы, *например*,

иммунизированная ксеномышь, а также можно получать с помощью технологии человеческой В-клеточной гибридомы.

[0081] Термин «*гипервариабельная область*», «HVR» или «HV» в контексте данного документа относится к областям вариабельного домена антитела, таким как область антитела к сортилину по данному изобретению, которые являются гипервариабельными в последовательность и/или образуют структурно определенные петли. Как правило, антитела содержат шесть HVR, три в V_H (H1, H2, H3), и три в V_L (L1, L2, L3). В нативных антителах H3 и L3 демонстрируют наибольшее разнообразие из шести HVR, и, как полагают, в частности, H3 играет уникальную роль в придании антителам высокой специфичности. Встречающиеся в природе антитела верблюдовых, состоящие только из тяжелой цепи, являются функциональными и стабильными в отсутствие легкой цепи.

[0082] Применяют большое число вариантов разграничения HVR, которые включены в данный документ. В некоторых вариантах осуществления HVR, которые являются определяющими комплементарность областями (CDR) по Kabat, основаны на вариабельности последовательностей и являются наиболее часто используемыми (Kabat et al., *выше*). В некоторых вариантах осуществления HVR могут представлять собой CDR по Chothia. Chothia, напротив, относится к расположению структурных петель (Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). В некоторых вариантах осуществления HVR может представлять собой HVR по AbM. HVR по AbM представляют собой компромиссный вариант между CDR по Kabat и структурными петлями по Chothia, и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM. В некоторых вариантах осуществления HVR может представлять собой «контактные» HVR. «Контактные» HVR основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур. Остатки из каждой из этих HVR приведены ниже.

Петля	Kabat	AbM	Chothia	Контакт
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (нумерация Kabat)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (нумерация Chothia)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0083] HVR могут включать «расширенные HVR» следующим образом: 24-36 или 24-34 (L1), 46-56 или 50-56 (L2) и 89-97 или 89-96 (L3) в V_L и 26-35 (H1), 50-65 или 49-65 (предпочтительный вариант) (H2) и 93-102, 94-102 или 95-102 (H3) в V_H . Остатки вариабельного домена пронумерованы в соответствии с Kabat et al., *выше*, для каждого из этих определений расширенного HVR.

[0084] «*Каркасные*» или «FR» остатки представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков HVR, как определено в данном документе.

[0085] «*Акцепторная каркасная область человека*» в контексте данного документа представляет собой каркас, содержащий аминокислотную последовательность каркасной области V_L или V_H , полученную из каркаса человеческого иммуноглобулина или консенсусного каркаса человека. Акцепторная каркасная область человека, «происходящая из» каркасной области человеческого иммуноглобулина или консенсусной каркасной области человека, может содержать такую же аминокислотную последовательность, или она может содержать ранее существовавшие изменения аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах осуществления, число ранее существовавших аминокислотных замен составляет 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, или 2 или менее. Если в V_H присутствуют ранее существовавшие аминокислотные изменения, предпочтительно, эти изменения происходят только в трех, двух или одном из положений 71H, 73H и 78H; например, аминокислотные остатки в этих положениях могут быть 71A, 73T и/или 78A. В одном варианте осуществления акцепторная каркасная область V_L человека идентична по последовательности с каркасной областью V_L человеческого иммуноглобулина или консенсусной последовательности каркасной области человека.

[0086] «*Консенсусная каркасная область человека*» может представлять собой наиболее часто встречающийся аминокислотный остаток из ряда каркасных последовательностей V_L или V_H иммуноглобулина человека. Как правило, последовательности V_L или V_H иммуноглобулина человека выбирают из последовательностей подгруппы переменных доменов. Как правило, подгруппа последовательностей является подгруппой, как в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Примеры включают для V_L , подгруппа может быть подгруппой каппа I, каппа II, каппа III или каппа IV, как описано в публикации Kabat *et al.*, *выше*. Кроме того, для V_H подгруппа может быть подгруппой I, подгруппой II или подгруппой III, как описано в публикации Kabat et al., *выше*.

[0087] «*Аминокислотная модификация*» в определенном положении, *например*, антитела к сортилину по данному изобретению, относится к замене или делеции указанного остатка или вставке по меньшей мере одного аминокислотного остатка, примыкающего к указанному остатку. Вставка «рядом» с указанным остатком означает вставку в пределах одного-двух его остатков. Вставка может быть N-концевой или C-концевой по отношению к указанному остатку. В контексте данного документа предпочтительной модификацией аминокислоты является замена.

[0088] Антитело с «*созревшей аффинностью*», такое как антитело к сортилину по данному изобретению, представляет собой антитело с одним или более изменениями в одном или более его HVR, которые приводят к повышению аффинности антитела к антигену по сравнению с родительским антителом, не имеющим этих изменений. В одном варианте осуществления антитело с созревшей аффинностью имеет наномолярную или даже пикомолярную аффинность к антигену-мишени. Антитела с созревшей

аффинностью получают способами, известными в данной области техники. Например, Marks et al., *Bio/Technology* 10:779-783 (1992) описывает созревание аффинности путем перетасовки VH- и VL-доменов. Случайный мутагенез HVR и/или каркасных остатков описан в, например, Barbas et al. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier et al. *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton et al. *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995) и Hawkins et al, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

[0089] В контексте данного документа термин «*специфически распознает*» или «*специфически связывает*» относится к измеряемым и воспроизводимым взаимодействиям, таким как притяжение или связывание между мишенью и антителом, таким как антитело к сортилину по данному изобретению, которое является определяющим присутствие мишени в присутствии гетерогенной популяции молекул, включая биологические молекулы. Например, антитело, такое как антитело к сортилину по данному изобретению, которое специфически или предпочтительно связывается с мишенью или эпитопом, представляет собой антитело, которое связывает эту мишень или эпитоп с большей аффинностью, авидностью, более легко и/или с большей продолжительностью, чем оно связывается с другими мишенями или другими эпитопами мишени. Понятно также, что после прочтения этого определения, например, антитело (или фрагмент), которое специфически или предпочтительно связывается с первой мишенью, может или не может специфически или предпочтительно связываться со второй мишенью. По существу, «*специфическое связывание*» или «*предпочтительное связывание*» не обязательно требует (хотя оно может включать) исключительного связывания. Антитело, которое специфически связывается с мишенью, может иметь константу ассоциации, равную по меньшей мере около 10^3 M^{-1} или 10^4 M^{-1} , иногда около 10^5 M^{-1} или 10^6 M^{-1} , в других случаях около 10^6 M^{-1} или 10^7 M^{-1} , от около 10^8 M^{-1} до 10^9 M^{-1} , или от около 10^{10} M^{-1} до 10^{11} M^{-1} или выше. Различные форматы иммуноанализа могут быть использованы для выбора антител, специфически иммунореактивных с определенным белком. Например, твердофазный иммуноферментный анализ ELISA обычно используется для выбора моноклональных антител, специфически иммунореактивных по отношению к белку. См, например, Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, для описания форматов и условий иммуноанализа, которые можно использовать для определения специфической иммунореактивности.

[0090] В контексте данного документа «*взаимодействие*» между белком сортилином и вторым белком включает, без ограничения, белок-белковое взаимодействие, физическое взаимодействие, химическое взаимодействие, связывание, ковалентное связывание и ионное связывание. В контексте данного документа антитело «*ингибирует взаимодействие*» между двумя белками, когда антитело нарушает, уменьшает или полностью устраняет взаимодействие между двумя белками. Антитело по данному изобретению или его фрагмент «*ингибирует взаимодействие*» между двумя белками, когда антитело или его фрагмент связывается с одним из двух белков.

[0091] «*Антитело-агонист*» или «*активирующее*» антитело представляет собой антитело, такое как антитело-агонист к сортилину по данному изобретению, которое индуцирует (например, увеличивает) одну или более активностей или функций антигена после связывания антигена антителом.

[0092] «*Блокирующее*» антитело, «*антитело-антагонист*» или «*ингибирующее*» антитело представляет собой антитело, такое как антитело к сортилину по данному изобретению, которое ингибирует или снижает (например, уменьшает) связывание антигена с одним или более лигандами после того, как антитело связывает антиген, и/или которое ингибирует или снижает (например, уменьшает) одну или более активностей или функций антигена после того, как антитело связывает антиген. В некоторых вариантах осуществления блокирующие антитела, антитела-антагонисты или ингибирующие антитела по существу или полностью ингибируют связывание антигена с одним или более лигандами и/или одну или более активностей или функций антигена.

[0093] «*Эффекторные функции антитела*» относятся к видам биологической активности, обусловленным Fc-областью (нативной последовательностью Fc-области или вариантом аминокислотной последовательности Fc-области) антитела, и варьируются в зависимости от изотипа антитела.

[0094] Термин «*область Fc*» в контексте данного документа используется для определения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, включая области Fc с нативной последовательностью и варианты областей Fc. Хотя границы Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулинов могут варьировать, Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG как правило определяют как участок от аминокислотного остатка в позиции Cys226 или от Pro230 до его карбокси-конца. C-концевой лизин (остаток 447 в соответствии с системой нумерации EU) Fc-области может быть удален, например, во время получения или очистки антитела, или путем рекомбинантного конструирования нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь антитела. Соответственно, композиция интактных антител может содержать популяции антител, в которых удалены все остатки K447, популяции антител, в которых не удалены остатки K447, и популяции антител, содержащие смесь из антител с остатком K447 и без него. Подходящие области Fc с нативной последовательностью для применения в антителах по данному изобретению включают IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека.

[0095] «*Область Fc с нативной последовательностью*» содержит аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности области Fc, встречающейся в природе. Нативная последовательность областей Fc человека включает нативную последовательность области Fc IgG1 человека (аллотипы не-A и A); нативную последовательность области Fc IgG2 человека; нативную последовательность области Fc IgG3 человека; и нативную последовательность области Fc IgG4 человека, а также их варианты природного происхождения.

[0096] «*Вариант области Fc*» включает аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности области Fc с нативной последовательностью в

силу по меньшей мере одной модификации аминокислоты, предпочтительно одной или более аминокислотных замен. Предпочтительно вариант области Fc содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с нативной последовательностью области Fc или с областью Fc родительского полипептида, например, от около одной до около десяти аминокислотных замен и предпочтительно от около одной до около пяти аминокислотных замен в нативной последовательности области Fc или в области Fc родительского полипептида. В данном документе вариант области Fc предпочтительно будет иметь по меньшей мере около 80% гомологии с нативной последовательности области Fc и/или с областью Fc родительского полипептида, и наиболее предпочтительно по меньшей мере около 90% гомологии с ними, наиболее предпочтительно, по меньшей мере около 95% гомологии с ними.

[0097] Термины «Fc-рецептор» или «FcR» описывают рецептор, который связывается с областью Fc антитела. Предпочтительный FcR представляет собой нативную последовательность человеческого FcR. Более того, предпочтительным FcR является тот, который связывает антитело IgG (гамма-рецептор) и включает рецепторы подклассов FcγRI, FcγRII и FcγRIII, включая аллельные варианты и альтернативно сплайсированные формы этих рецепторов, рецепторы FcγRII включают FcγRIIA («активирующий рецептор») и FcγRIIB («ингибирующий рецептор»), которые содержат аналогичные аминокислотные последовательности, отличающиеся преимущественно цитоплазматическими доменами. Активирующий рецептор FcγRIIA содержит иммунорецепторный мотив активации на основе тирозина («ITAM») в своем цитоплазматическом домене. Ингибирующий рецептор FcγRIIB содержит иммунорецепторный мотив ингибирования на основе тирозина («ITIM») в своем цитоплазматическом домене. Другие FcR, включая те, которые будут идентифицированы в будущем, включены в термин «FcR» в данном документе. FcR также могут увеличивать период полужизни антител в сыворотке. В контексте данного документа, термины «процент (%) идентичности аминокислотной последовательности» и «гомология» в отношении последовательности пептида, полипептида или антитела определяется как процент аминокислотных остатков в кандидатской последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в конкретной пептидной или полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения гэпов, если необходимо, для достижения наибольшего процента идентичности последовательности и без принятия каких-либо консервативных замен за часть идентичной последовательности. Выравнивание в целях определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть выполнено различными способами, известными специалисту в данной области техники, например, с помощью общедоступного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN или MEGALIGN™ (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить нужные параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, известные в данной области техники. В необходимые для достижения максимального выравнивания по всей

длине сравниваемых последовательностей.

[0098] «Выделенная» клетка представляет собой молекулу или клетку, которые идентифицированы и отделены, по меньшей мере, от одной загрязненной клетки, с которой она обычно связана в среде, в которой она была произведена. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка не связана со всеми компонентами, связанными с производственной средой. Выделенная клетка имеет форму, отличную от той, в которой она встречается в природе. Выделенные клетки отличаются от клеток, естественным образом существующих в тканях, органах или у индивидуумов. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка является клеткой-хозяином по данному изобретению.

[0099] «Выделенная» молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело, такое как антитело к сортилину по данному изобретению, представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая идентифицируется и отделяется от по меньшей мере одной загрязняющей молекулы нуклеиновой кислоты, с которой она обычно связана в среде, в которой она была произведена. Предпочтительно, выделенная нуклеиновая кислота не имеет связей со всеми компонентами, связанными с производственной средой. Выделенные молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие полипептиды и антитела, по настоящему описанию находятся в форме, отличной от той формы или условий, в которых они встречаются в природе. Поэтому выделенные молекулы нуклеиновой кислоты отличаются от нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептиды и антитела по настоящему описанию, присутствующие в природе в клетках.

[0100] Термин «вектор», в контексте данного документа предназначен для обозначения молекулы нуклеиновой кислоты, способной переносить другую нуклеиновую кислоту, с которой она связана. Один тип вектора представляет собой «плазмиду», которая относится к двухцепочечной кольцевой ДНК, в которую могут быть лигированы дополнительные сегменты ДНК. Другой тип вектора представляет собой фаговый вектор. Другой тип вектора представляет собой вирусный вектор, в котором дополнительные сегменты ДНК могут быть лигированы в вирусный геном. Определенные векторы способны к независимой репликации в клетке-хозяине, в которую они введены (например, бактериальные векторы, имеющие бактериальную природу репликации и эписомные векторы млекопитающего). Другие векторы (например, неэписомальные векторы млекопитающих) могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина после внесения в клетку-хозяина и, таким образом, реплицируются вместе с геномом хозяина. Кроме того, определенные векторы могут управлять экспрессией генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в данном документе «рекомбинантными экспрессионными векторами» или просто «экспрессионными векторами». В целом, векторы, используемые в технологиях рекомбинантных ДНК, часто имеют форму плазмид. В данном описании «плазида» и «вектор» могут использоваться взаимозаменяемо, поскольку плазида является наиболее часто используемой формой вектора.

[0101] Взаимозаменяемо употребляемые в данном документе термины «*полинуклеотид*» или «*нуклеиновая кислота*» относятся к полимерам нуклеотидов любой длины и включают ДНК и РНК. Нуклеотиды могут представлять собой дезоксирибонуклеотиды, рибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды или основания и/или их аналоги, или любой субстрат, который может быть включен в полимер ДНК- или РНК-полимеразой или с помощью синтетической реакции.

[0102] «*Клетка-хозяин*» включает отдельную клетку или клеточную культуру, которая может быть или была реципиентом вектора(ов) для включения полинуклеотидных вставок. Клетки-хозяева включают потомство одной клетки-хозяина, и потомство необязательно может быть полностью идентичным (по морфологии или по комплементарности геномной ДНК) исходной родительской клетке из-за естественной, случайной или преднамеренной мутации. Клетка-хозяин включает клетки, трансфицированные *in vivo* полинуклеотидом(ами) по данному изобретению.

[0103] В контексте данного документа «носители» включают фармацевтически приемлемые носители, наполнители или стабилизаторы, которые являются нетоксичными для клетки или млекопитающего, которое подвергается их воздействию, в применяемых дозировках и концентрациях.

[0104] Термин «*около*», используемый в данном описании относится к обычному диапазону ошибок для соответствующего значения, хорошо известного специалисту в данной области техники. Ссылка на «*около*» в отношении значения или параметра в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр *per se*.

[0105] Использование в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное. Например, ссылка на «*антитело*» означает от одного до многих антител, таких как молярные количества, и включает их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и так далее.

[0106] Понятно, что аспект и варианты осуществления данного изобретения, описанные в данном документе, включают в себя аспекты и варианты «содержащий», «состоящий из» и «состоящий по существу из».

Обзор

[0107] Настоящее изобретение относится к способам лечения и/или замедления прогрессирования заболевания или поражения у индивидуума путем введения индивидууму антитела к сортилину. Неограничивающие примеры заболеваний, которые можно лечить или отсрочить, включают лобно-височную деменцию (ЛВД) и боковой амиотрофический склероз (БАС). Как описано ниже, способы по настоящему изобретению удовлетворяют потребности в данной области по отношению определения способов лечения пациентов с помощью правильной дозы и введения этой дозы таким образом, чтобы облегчить соблюдение пациентом режима лечения.

[0108] Преимущественно, внутривенное введение однократной или многократных

доз антитела к сортилину по данному изобретению отличным от человека приматам (см., например, **пример 1**) приводит к дозозависимому снижению уровня белка SORT1 в лейкоцитах и повышению уровня белка PGRN в плазме (например, повышению в 2-6 раз) и спинномозговой жидкости (СМЖ) (например, повышению в 2-4 раза). Более того, несмотря на то, что период полужизни антитела к сортилину является относительно коротким (например, до 73,6 часов), неожиданно со временем сохраняется снижение уровня белка SORT1 в лейкоцитах и повышение уровня белка PGRN в плазме и СМЖ (например, до 14 дней после введения последней дозы антитела к сортилину). Кроме того, преимущественно воздействие увеличивается с течением времени (например, день 1 по сравнению с днем 22), что указывает на накопление антитела к сортилину.

[0109] Аналогично, внутривенное введение разовой дозы антитела к сортилину по настоящему изобретению здоровым людям (см., например, **пример 2**) приводит к дозозависимому снижению уровня белка SORT1 в лейкоцитах (например, снижению на 50% или 70%) и повышению уровней белка PGRN в плазме (например, повышению в 1,29-2,14 раза) и в СМЖ (например, повышение в 0,57-1,13 раза). Более того, несмотря на то, что период полужизни антитела к сортилину является относительно коротким (например, до 190 часов), неожиданно было обнаружено снижение содержания белка SORT1 в лейкоцитах (например, 40 дней и более) и повышение уровней белка PGRN в плазме (например, от 40 дней до 42 дней или более) и СМЖ сохраняются с течением времени (например, по меньшей мере 24 дня).

[0110] Пациенты с нейродегенеративными заболеваниями, такими как ЛВД и БАС, болеют в течение длительного периода времени и, таким образом, нуждаются в регулярном лечении в течение многих лет. Поскольку внутривенное введение терапевтических средств невозможно проводить в домашних условиях, пациентов необходимо регулярно доставлять в инфузионные центры, что является тяжелым бременем как для пациента, так и для лица, осуществляющего уход. Наконец, потеря памяти, перепады настроения, агрессия и другие поведенческие симптомы этих заболеваний затрудняют соблюдение пациентом режима лечения.

[0111] Преимущественно, несмотря на то, что антитело к сортилину по настоящему изобретению демонстрирует относительно короткий период полужизни и, таким образом, невозможно ожидать применимости в терапевтических целях, при введении в соответствии со способами, представленными в данном документе, антитело неожиданно проявляет длительные фармакодинамические (ФД) эффекты (например, повышение уровней PGRN в плазме и СМЖ и снижение уровней SORT1 в лейкоцитах и в СМЖ). Таким образом, предложенные в данном документе способы позволяют относительно редко вводить антитело к сортилину, что особенно важно для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как ЛВД и БАС.

[0112] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения и/или замедления прогрессирования ЛВД (см., например, **пример 3**) или БАС (см., например, **пример 4**) у

индивидуума путем введения индивидууму антитела к сортилину внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг по меньшей мере один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят один раз в четыре недели в дозе около 60 мг/кг.

[0113] Все ссылки, приведенные в данном документе, включая патенты, заявки на патенты и публикации, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Применение в терапевтических целях

[0114] В настоящем изобретении предложены способы лечения и/или замедления прогрессирования заболевания или поражения у индивидуума, включающие введение индивидууму антитела к сортилину, где антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2-3; и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-6; и переменная область легкой цепи содержит: HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8-27; HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 29-30; и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

[0115] Как раскрыто в данном документе, антитела к сортилину по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения и/или замедления прогрессирования лобно-височной деменции, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, судорог, дистрофии сетчатки, бокового амиотрофического склероза, черепно-мозговой травмы, повреждения спинного мозга, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, возрастной TDP43-энцефалопатии с преимущественным поражением гиппокампа (LATE), острого диссеминированного энцефаломиелита, дегенерации сетчатки, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, рассеянного склероза, септического шока, бактериальной инфекции, артрита и остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления заболевание или поражение представляет собой лобно-височную деменцию или боковой амиотрофический склероз. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению могут применяться для лечения или облегчения патологий TDP43, включая, но не ограничиваясь ими, патологии TDP43, связанные с деменцией, заболевания, ассоциированные с C9orf72, ЛВД, болезнь Альцгеймера, БАС, LATE и болезнь Паркинсона.

[0116] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает антитело к сортилину, содержащее два или более антитела к сортилину.

Деменция

[0117] Деменция представляет собой неспецифический синдром (то есть набор

признаков и симптомов), который проявляется как серьезная потеря общих когнитивных способностей у ранее здорового человека, сверх того, что можно было бы ожидать от нормального старения. Деменция может быть статической в результате уникального повреждения всего головного мозга. В качестве альтернативы, деменция может прогрессировать, приводя к долгосрочному снижению из-за повреждения или заболевания организма. Хотя деменция гораздо чаще встречается в гериатрической популяции, она также может возникнуть в возрасте до 65 лет. Когнитивные области, затронутые деменцией, включают, помимо прочего, память, концентрацию внимания, речь и решение задач. Как правило, симптомы должны присутствовать не менее шести месяцев, прежде чем у человека будет диагностирована деменция.

[0118] Типичные формы деменции включают, без ограничения, лобно-височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, семантическую деменцию и деменцию с тельцами Леви.

[0119] Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование деменции. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может индуцировать одну или более активностей програнулина у индивидуума, страдающего деменцией (*например*, нейротрофическую активность и/или активность, способствующую выживанию нейронов и противовоспалительную активность).

Лобно-височная деменция

[0120] Лобно-височная деменция (ЛВД) представляет собой состояние, возникающее в результате прогрессирующего разрушения лобной доли головного мозга. Со временем дегенерация может перейти на височную долю. На втором месте после болезни Альцгеймера (БА) по распространенности, ЛВД приходится 20% случаев пресенильной деменции. Клинические признаки ЛВД включают дефицит памяти, поведенческие аномалии, изменения личности и нарушения речи (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., Trends Genet. 24:186-194 (2008); Neary, D., et al., Neurology 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., Neurology 58:1615-1621 (2002)).

[0121] Значительная часть случаев ЛВД наследуется по аутосомно-доминантному типу, но даже в одной семье симптомы могут охватывать спектр от ЛВД с поведенческими нарушениями до первичной прогрессирующей афазии и кортико-базальной ганглионарной дегенерации. ЛВД, как и большинство нейродегенеративных заболеваний, может характеризоваться патологическим присутствием специфических белковых агрегатов в пораженном мозге. Исторически первые описания ЛВД признали наличие внутринеурональных скоплений гиперфосфорилированного белка тау в нейрофибриллярных клубках или тельцах Пика. Роль ассоциированного с микротрубочками белка тау была подтверждена идентификацией мутаций в гене, кодирующем белок тау, у членов нескольких семей (Hutton, M., et al., Nature 393:702-705 (1998)). Однако в большинстве образцов головного мозга с ЛВД не наблюдается

накопления гиперфосфорилированного белка тау, но проявляется иммунореактивность к убиквитину (Ub) и ДНК-связывающему белку TAR (TDP43) (Neumann, M., et al., Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007)). Было показано, что в большинстве случаев ЛВД с включениями Ub (ЛВД-U) присутствуют мутации в гене програнулина.

[0122] Мутации в гене програнулина приводят к гаплонедостаточности и, как известно, присутствуют почти в 50% случаев семейной ЛВД, что делает мутацию в гене програнулина основным генетическим фактором ЛВД. Не желая быть связанными теорией, считается, что гетерозиготный характер мутаций в гене програнулина с потерей функции указывает на то, что у здоровых людей экспрессия програнулина играет дозозависимую критическую роль в защите здоровых людей от развития ЛВД. Соответственно, повышение уровней програнулина путем ингибирования взаимодействия между сортилином и програнулином может лечить и/или замедлять прогрессирование ЛВД.

[0123] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование ЛВД. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума с ЛВД.

[0124] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем показателей нейрокогнитивных и/или функциональных тестов или оценок (*m.e.* оценок клинических исходов). Неограничивающие примеры нейрокогнитивных и функциональных тестов, которые можно использовать для оценки лечения и/или замедления прогрессирования ЛВД, включают Шкалу клинической оценки лобно-височной деменции (FCRS), Шкалу оценки лобно-височной деменции (FRS), Шкалу общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I), Нейропсихиатрический опросник (NPI), Тест на выстраивание числовой и цветовой последовательности (СТТ), часть 2, Повторяемая батарея тестов по оценке нейропсихологического состояния (RBANS), тест словесно-цветовой интерференции по системе оценки исполнительных функций Делиса - Каплана, Индекс межличностной реактивности, Оценка речи Winterlight Lab (WLA) и Оценка речи Summerlight Lab (SLA). В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем в показателях одного нейрокогнитивного и/или функционального теста или оценки. В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем показателей более чем одного нейрокогнитивного и/или функционального теста или оценок (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или больше нейрокогнитивных и/или функциональных тестов или оценок).

[0125] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем общего и/или регионарного объема головного мозга, объема гиперинтенсивностей белого

вещества, перфузии головного мозга, фракционной анизотропии, средней диффузионной способности, аксиальной диффузионной способности и радиальной диффузионной способности, и/или функциональной активности мозга. В определенных вариантах осуществления перфузию головного мозга измеряют с помощью МРТ с маркировкой спинов артериальной крови. В определенных вариантах осуществления радиальную диффузионную способность измеряют с помощью визуализации тензора диффузии. В определенных вариантах осуществления функциональную активность мозга измеряют с помощью функциональной МРТ.

[0126] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем маркеров нейродегенерации в цельной крови, плазме и СМЖ. Маркеры нейродегенерации могут включать, без ограничения, легкую цепь нейрофиламента [NfL], тау и/или фТау. Легкая цепь нейрофиламента может быть измерена способами, включая, без ограничения, анализы от Quanterix и/или Roche Diagnostics. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению снижает уровни NfL по меньшей мере на 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению (например, повышению) по сравнению с исходным уровнем маркеров лизосомальной функции. Маркерами лизосомальной функции могут быть, без ограничения, катепсины, такие как катепсин В (CTSB). В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению повышает уровень одного или более лизосомальных маркеров, таких как CTSB, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более по сравнению с исходным уровнем одного или более лизосомальных маркеров, таких как CTSB. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению повышает уровень CTSB по меньшей мере на около 20% по сравнению с исходным уровнем CTSB. Другим неограничивающим примером лизосомального маркера является N-ацетилглюкозаминкиназа (NAGK). В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению повышает уровень NAGK по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более по сравнению с исходным уровнем NAGK.

[0127] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению (например, снижению) по сравнению с исходным показателем уровней маркеров воспаления, таких как остеоопонтин (SPP1). В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению снижает уровень одного или более маркеров воспаления, таких как SPP1,

по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более по сравнению с исходным уровнем одного или более маркеров воспаления, таких как SPP1. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению повышает уровень одного или более маркеров воспаления, таких как SPP1, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более по сравнению с исходным уровнем одного или более маркеров воспаления, таких как SPP1. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению снижает уровень SPP1 по меньшей мере на около 10% по сравнению с исходным уровнем SPP1. Другие примеры маркеров воспаления включают, без ограничения, YWHAЕ (14-3-3 белок эпислон), фактор воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), хитиназу 1 (CHIT1), лимфоцитарный антиген 86 (LY86) и CD86. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом к сортилину по настоящему изобретению снижает уровень одного или более маркеров воспаления, таких как YWHAЕ (14-3-3 белок эпислон), фактор воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), хитиназу 1 (CHIT1), лимфоцитарный антиген 86 (LY86) или CD86, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или 100% по сравнению с исходным уровнем одного или более маркеров воспаления, таких как YWHAЕ (14-3-3 белок эпислон), фактор воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), хитиназу 1 (CHIT1), лимфоцитарный антиген 86 (LY86) или CD86.

[0128] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем маркеров микроглиальной активности. Маркерами микроглиальной активности могут быть, без ограничения, YKL-40 и/или интерлейкин-6. В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в периферических клетках. В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем аналитов, имеющих отношение к биологии заболевания ЛВД и/или реакции на антитело к сортилину.

[0129] В некоторых вариантах осуществления уровни одного или более белков (например, одного или более из YKL-40, IL-6, CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, или CD86) может быть измерен в образце, полученном от индивидуума, таком как образец цельной крови, плазмы и/или СМЖ. Неограничивающие примеры

способов, которые могут быть использованы для измерения уровней одного или более белков (например, одного или более из YKL-40, IL-6, CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86 или CD86) в образце, полученном от индивидуума, включают анализ SOMASCAN (*см., например, Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248*), вестерн-блоттинг, масс-спектрометрию, проточную цитометрию и твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA).

[0130] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования ЛВД определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем нейровоспаления и/или активации микроглии. Нейровоспаление и/или микроглиальная активация могут быть измерены любым известным в данной области способом. В определенных вариантах осуществления нейровоспаление и/или активация микроглии могут быть измерены с помощью ПЭТ-визуализации с применением транслокаторного белка (TSPO-ПЭТ). В определенных вариантах осуществления [18F]PBR06 и/или [11C]PBR28 ПЭТ применяют в качестве радиофармпрепаратов при проведении TSPO-ПЭТ. В определенных вариантах осуществления [18F]PBR06 применяют в качестве радиофармпрепарата при проведении TSPO-ПЭТ. В определенных вариантах осуществления [11C]PBR28 ПЭТ применяют в качестве радиофармпрепарата при проведении TSPO-ПЭТ.

[0131] В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным по мутации в GRN (гене *гранулине*). В некоторых вариантах осуществления мутация в GRN является мутацией с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным по экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума наблюдаются симптомы ЛВД. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума отсутствуют симптомы ЛВД.

[0132] В некоторых вариантах осуществления у индивидуума проявляются симптомы ЛВД, если он соответствует диагностическим критериям возможного поведенческого варианта ЛВД (bvFTD) или вероятного bvFTD или первичной прогрессирующей афазии (ППА). В некоторых вариантах осуществления у индивидуума имеется один или более поведенческих/когнитивных симптомов, необходимых для диагностики возможного bvFTD (Rascovsky et al., (2011) Brain 134(9):2456-2477). В некоторых вариантах осуществления у индивидуума наблюдается легкая симптоматика, существенно не влияющая на повседневную активность (*например, легкие когнитивные нарушения, легкие поведенческие нарушения*). В определенных вариантах осуществления у индивидуума имеется bvFTD или ППА с сопутствующим заболеванием двигательных нейронов. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума имеется ЛВД легкой степени тяжести, определяемая по общему балу по шкале клинической оценки деменции (CDR) 1 или менее и по наличию 1 балла или менее как в домене языка, так и в домене поведения, манеры и личности Шкалы клинической оценки лобно-височной деменции (FCRS).

Болезнь Альцгеймера

[0133] Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную форму деменции. От этой болезни, которая прогрессирует и в конечном итоге приводит к смерти, не существует лекарства. Чаще всего БА диагностируют у людей старше 65 лет. Однако менее распространенная форма болезни Альцгеймера с ранним началом может проявиться гораздо раньше.

[0134] Общие симптомы болезни Альцгеймера включают поведенческие симптомы, такие как трудности с запоминанием недавних событий; когнитивные симптомы, спутанность сознания, раздражительность и агрессия, перепады настроения, проблемы с речью и потеря долговременной памяти. По мере развития болезни функции организма теряются, что в конечном итоге приводит к смерти. Болезнь Альцгеймера развивается в течение неизвестного и переменного количества времени, прежде чем станет полностью очевидной, и может прогрессировать без диагностики в течение многих лет.

[0135] Было показано, что сортилин связывается с белком-предшественником амилоида (APP) и ферментом процессинга APP BACE1. Не желая быть связанными теорией, считается, что эти взаимодействия связаны с болезнью Альцгеймера. Соответственно, и не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что антитела к сортилину по настоящему изобретению могут быть использованы для ингибирования таких взаимодействий и предотвращения, снижения риска или лечения болезни Альцгеймера у нуждающихся в этом индивидуумов.

[0136] В некоторых вариантах осуществления, и не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что антитела к сортилину по настоящему изобретению, которые ингибируют взаимодействие между сортилином и нейротрофинами по настоящему изобретению (*например*, пронеуротрофины, пронеуротрофины-3, пронеуротрофин-4/5, про-NGF, про-BDNF, нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, NGF, BDNF *и т. д.*), p75, белок-предшественник амилоида (APP) и/или бета-пептид А, или которые ингибируют одну или более активностей сортилина, могут быть использованы для лечения и/или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера у нуждающихся в этом индивидуумов.

[0137] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума, страдающего болезнью Альцгеймера.

Сосудистая деменция

[0138] Сосудистая деменция (СД) представляет собой едва заметное прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций, которое, как считается, вызвано цереброваскулярным заболеванием (заболеванием сосудов головного мозга). Цереброваскулярное заболевание представляет собой прогрессирующее изменение кровеносных сосудов (сосудистой системы) в головном мозге (*cerebrum*). Наиболее

частым сосудистым изменением, связанным с возрастом, является накопление холестерина и других веществ в стенках кровеносных сосудов. Это приводит к утолщению и отвердеванию стенок, а также к сужению сосудов, что может привести к уменьшению или даже полному прекращению притока крови к участкам мозга, снабжаемым пораженной артерией. Пациенты с сосудистой деменцией часто имеют те же симптомы, что и пациенты с болезнью Альцгеймера (БА). Однако связанные с этим изменения в головном мозге связаны не с патологией БА, а с хроническим снижением кровотока в мозге, что в конечном итоге приводит к деменции. СД считается одним из наиболее распространенных типов деменции у пожилых людей. Симптомы СД включают проблемы с памятью, трудности с организацией и решением сложных проблем, замедленное мышление, невнимательность или «рассеянность», трудности с восстановлением слов в памяти, изменения настроения или поведения, такие как депрессия, раздражительность или апатия, а также галлюцинации или бредовые идеи.

[0139] Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что одна или более активностей сортилина или одно или более взаимодействий между сортилином и програнулином, нейротрофины по настоящему изобретению (*например*, пронеуротрофины, пронеуротрофины-3, пронеуротрофины-4/5, про-NGF, про-BDNF, нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, NGF, BDNF *и т.д.*), нейротензин, липопротеинлипаза, аполипопротеин AV и/или рецептор-ассоциированный белок задействованы в сосудистой деменции. Соответственно, не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что антитела к сортилину по настоящему изобретению, которые ингибируют взаимодействие между сортилином и нейротрофинами по настоящему изобретению (*например*, пронеуротрофины, пронеуротрофины-3, пронеуротрофин-4/5, про-NGF, про-BDNF, нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, NGF, BDNF *и т.д.*), нейротензин, p75, пропептид сортилин (Sort-pro), белок-предшественник амилоида (APP), бета-пептид А, липопротеинлипаза (LpL), аполипопротеин AV (APOA5), аполипопротеин E (APOE) и/или белок, ассоциированный с рецептором (RAP); или которые ингибируют одну или более активностей сортилина, могут быть использованы для профилактики, снижения риска или лечения сосудистой деменции у нуждающихся в этом индивидуумов.

[0140] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование СД. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума с СД.

Судороги, дистрофия сетчатки, черепно-мозговые травмы и повреждения спинного мозга

[0141] В контексте данного документа термин «дистрофия сетчатки» относится к любому заболеванию или состоянию, которое включает дегенерацию сетчатки. Такие заболевания или состояния могут привести к потере зрения или полной слепоте.

[0142] В контексте данного документа термин «припадки» также включает эпилептические припадки и относится к временному симптому аномальной чрезмерной

или синхронной активности нейронов в головном мозге. Внешний эффект может быть столь же драматичным, как дикая тряска, или столь же легким, как кратковременная потеря сознания. Припадки могут проявляться изменением психического состояния, тоническими или клоническими движениями, судорогами и различными другими психическими симптомами.

[0143] Черепно-мозговые травмы (ЧМТ), также известные как внутрочерепные повреждения. Травматические повреждения головного мозга возникают, когда внешняя сила наносит травматическое повреждение головному мозгу. Черепно-мозговые травмы можно классифицировать на основе тяжести, механизма (закрытая или проникающая травма головы) или других признаков (*например*, возникновение в определенном месте или на обширной территории).

[0144] К повреждениям спинного мозга (ПСМ) относятся любые поражения спинного мозга, вызванные травмой, а не заболеванием. В зависимости от места повреждения спинного мозга и нервных корешков симптомы могут быть самыми разными - от боли до паралича и недержания. Поражения спинного мозга описываются на различных уровнях «неполное», которое может варьироваться от отсутствия влияния на пациента до «полного» повреждения, которое означает полную потерю функции.

[0145] Было показано, что пронеуротрофины (*например*, пронеуротрофин-4/5, нейротрофин-4/5, про-NGF, про-BDNF и *т. д.*) играют роль в возникновении судорог, дистрофии сетчатки, черепно-мозговых травмах и поражениях спинного мозга.

[0146] Соответственно, не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что антитела к сортилину по настоящему изобретению, которые ингибируют взаимодействие между сортилином и нейротрофинами по настоящему изобретению (*например*, пронеуротрофины, пронеуротрофин-3, пронеуротрофин-4/5, про-NGF, про-BDNF, нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, NGF, BDNF и *т. д.*); или которые ингибируют одну или более активностей сортилина, могут быть использованы для предотвращения, снижения риска или лечения судорог, дистрофии сетчатки, черепно-мозговых травм и/или травм спинного мозга у нуждающихся в этом индивидуумов.

[0147] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или задерживать прогрессирование судорог, дистрофии сетчатки, черепно-мозговых травм и/или повреждений спинного мозга. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума, страдающего судорогами, дистрофией сетчатки, черепно-мозговыми травмами и/или повреждениями спинного мозга.

Нежелательные симптомы старения

[0148] В контексте данного документа нежелательные симптомы старения включают, без ограничения, потерю памяти, изменения поведения, деменцию, болезнь Альцгеймера, дегенерацию сетчатки, атеросклеротические заболевания сосудов, потерю слуха и разрушение клеток.

[0149] В некоторых вариантах осуществления, и не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что антитела к сортилину по настоящему изобретению, которые ингибируют взаимодействие между сортилином и програнулином, нейротрофины по настоящему изобретению (*например*, пронеуротрофины, пронеуротрофин-3, пронеуротрофин-4/5, про-NGF, про-BDNF, нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, NGF, BDNF *и т.д.*), нейротензин, р75, липопротеинлипаза (LpL), аполипопротеин AV (APOA5) и/или белок, ассоциированный с рецептором (RAP); или которые ингибируют одну или более активностей сортилина, можно использовать для предотвращения, снижения риска или лечения одного или более нежелательных симптомов старения.

[0150] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование одного или более нежелательных симптомов старения. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума, имеющего один или более нежелательных симптомов старения.

Боковой амиотрофический склероз (БАС)

[0151] В контексте данного документа термины боковой амиотрофический склероз (БАС) или заболевание двигательных нейронов или болезнь Лу Герига используются взаимозаменяемо и относятся к изнурительному заболеванию различной этиологии, характеризующемуся быстро прогрессирующей слабостью, мышечной атрофией и фасцикуляциями, мышечной спастичностью, затруднением речи (дизартрией), затрудненным глотанием (дисфагией) и затрудненным дыханием (одышкой).

[0152] Гаплонедостаточность PGRN по причине гетерозиготных мутаций с потерей функции в гене GRN приводит к снижению уровня PGRN в СМЖ и является причиной развития лобно-височной деменции (ЛВД) с патологией TDP-43 (Sleegers et al., (2009) *Ann Neurol* 65:603; Smith et al., (2012) *Am J Hum Genet* 90:1102). TDP-43 также был идентифицирован как основной патологический белок при БАС, что указывает на сходство между БАС и ЛВД.

[0153] Например, у пациентов со спорадическим и семейным БАС было идентифицировано более двадцати доминантных мутаций в TDP-43 (Lagier-Tourenne et al., (2009) *Cell* 136:1001), а положительные агрегаты TDP-43 были обнаружены примерно в 95% случаев БАС (Prasad et al., (2019) *Front Mol Neurosci* 12:25). Кроме того, гены риска возникновения БАС, такие как MOB1, C9ORF72, MOBKL2B, NSF и FUS, также могут вызывать ЛВД (Karch et al., (2018) *JAMA Neurol* 75:860). Кроме того, как мутации PGRN, так и C9ORF72 связаны с аномальной активацией микроглии, которая, по-видимому, является еще одной распространенной патологией ЛВД и БАС (Haukedal et al., (2019) *J Mol Biol* 431:1818). Другие данные также свидетельствуют о том, что БАС и ЛВД являются тесно связанными состояниями с перекрывающимися генетическими, нейропатологическими и клиническими признаками (Weishaupt et al., (2016) *Trends Mol Med* 22:769; McCauley et al., (2018) *Acta Neuropathol* 137:715). В совокупности эти

результаты позволяют предположить, что при обоих заболеваниях могут быть использованы общие методы лечения и что генетическая изменчивость PGRN действует как модификатор течения БАС.

[0154] Более того, помимо демонстраций того, что потеря PGRN пагубна на множестве моделей острой и хронической нейродегенерации (Boddaert et al., (2018) *Methods Mol Biol* 1806:233), было обнаружено, что сверхэкспрессия PGRN оказывает защитное действие на многих животных моделях БАС (Laird et al., (2010) *PLoS One* 5:e13368; Tauffenberger et al., (2013) *Hum Mol Genet* 22:782; Beel et al., (2018) *Mol Neurodegener* 13:55; Chang et al., (2017) *J Exp Med* 214:2611). Кроме того, распространенные варианты GRN в значительной степени связаны со снижением возраста в начале заболевания и более короткой выживаемостью после начала заболевания у пациентов с БАС (Sleegers et al., (2008) *Neurology* 71:253).

[0155] Таким образом, как генетика человека, так и данные моделей заболеваний подтверждают защитную функцию PGRN в снижении патологии у пациентов с БАС, ассоциированных с патологией TDP-43.

[0156] В некоторых вариантах осуществления, и не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что антитела к сортилину по настоящему изобретению, которые ингибируют взаимодействие между сортилином и програнулином, нейротрофины по настоящему изобретению (*например*, пронеуротрофины, пронеуротрофин-3, пронеуротрофин-4/5, про-NGF, про-BDNF, нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, NGF, BDNF *и т.д.*), нейротензин, p75, липопротеинлипаза (LpL), аполипопротеин AV (APOA5) и/или белок, ассоциированный с рецептором (RAP); или которые ингибируют одну или более активностей сортилина, можно использовать для предотвращения или лечения одного или более нежелательных симптомов БАС.

[0157] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование БАС. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума с БАС. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным по экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72.

[0158] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования БАС определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем атрофии головного мозга, плотности нейронных связей, свободной воды головного мозга и/или воспаления головного мозга. Любой способ, известный в данной области, включая, без ограничения, МРТ, можно использовать для измерения атрофии головного мозга, плотности нейронных связей, свободной воды головного мозга и/или воспаления головного мозга. В определенных вариантах осуществления атрофию головного мозга измеряют с помощью структурной МРТ. В определенных вариантах осуществления свободную воду головного мозга и/или воспаление головного мозга измеряют с помощью диффузионно-тензорной визуализации (ДТВ).

[0159] В некоторых вариантах осуществления лечение и/или замедление прогрессирования БАС определяется по изменению по сравнению с исходным уровнем програнулина, маркеров нейродегенерации, маркеров глиальной активации и/или маркеров патологии TDP-43. В определенных вариантах осуществления програнулин измеряют с помощью иммуноанализа Adipogen. В определенных вариантах осуществления маркеры нейродегенерации включают, без ограничения, легкую цепь нейрофиламента. Легкая цепь нейрофиламента может быть измерена любыми известными в данной области способами, включая, без ограничения, анализы от Quanterix и/или Roche Diagnostics. В определенных вариантах осуществления маркеры глиальной активации включают, без ограничения, YKL-40 (CHI3L), IL-6 и/или GFAP. GFAP можно измерить с использованием любых способов, известных в данной области, включая, без ограничения, анализы от Roche Diagnostics.

Болезнь Паркинсона

[0160] Болезнь Паркинсона, которую можно назвать идиопатическим или первичным паркинсонизмом, гипокинетическим ригидным синдромом (ГРС) или возбужденным параличом, представляет собой нейродегенеративное заболевание мозга, которое влияет на контроль двигательной системы. Прогрессирующая гибель клеток мозга, продуцирующих дофамин, приводит к основным симптомам болезни Паркинсона. Чаще всего болезнь Паркинсона диагностируют у людей старше 50 лет. У большинства людей болезнь Паркинсона является идиопатической (без известной причины). Однако генетические факторы также играют роль в заболевании.

[0161] Симптомы болезни Паркинсона включают, помимо прочего, тремор кистей, рук, ног, челюсти и лица, ригидность мышц конечностей и туловища, замедленность движений (брадикинезию), нестабильность осанки, затруднения при ходьбе, психоневрологические проблемы, изменения речи или поведения, депрессию, беспокойство, боль, психоз, деменцию, галлюцинации и проблемы со сном.

[0162] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование болезни Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей програнулина у индивидуума, страдающего болезнью Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума, страдающего болезнью Паркинсона.

Рассеянный склероз

[0163] Рассеянный склероз (РС) также называют диссеминированным склерозом или диссеминированным энцефаломиелитом. РС представляет собой воспалительное заболевание, при котором повреждаются жировые миелиновые оболочки вокруг аксонов головного и спинного мозга, что приводит к демиелинизации и рубцеванию, а также к широкому спектру признаков и симптомов. См., например, www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-

Sclerosis-Hope-Through-Research.

[0164] Симптомы РС включают, без ограничения, изменения ощущений, такие как потеря чувствительности или пощипывание; покалывание или онемение, такое как гипестезия и парестезия; мышечная слабость; клонус; мышечные спазмы; затруднение в движении; трудности с координацией и равновесием, например атаксия; проблемы с речью, например дизартрия, или проблемы с глотанием, например дисфагия; проблемы со зрением, такие как нистагм, неврит зрительного нерва, включая фосфены, и диплопия; усталость; острая или хроническая боль; и проблемы с мочевым пузырем и кишечником; когнитивные нарушения разной степени; эмоциональные симптомы депрессии или нестабильного настроения; феномен Утхоффа, который представляет собой обострение существующих симптомов из-за воздействия более высоких, чем обычно, температур окружающей среды; и признак Лермитта, который представляет собой электрическое ощущение, которое проходит по спине при сгибании шеи.

[0165] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование рассеянного склероза. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей програнулина у индивидуума, страдающего рассеянным склерозом. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума с рассеянным склерозом.

Глаукома и макулярная дегенерация

[0166] Глаукома описывает, без ограничения, группу заболеваний, которые характеризуются повреждением зрительного нерва, что приводит к потере зрения и слепоте. Как правило, глаукома обусловлена повышением давления жидкости (= внутриглазного давления) в передней камере под роговицей. Глаукома приводит к последовательной потере ганглиозных клеток сетчатки, которые важны для зрения. Возрастная макулярная дегенерация обычно поражает пожилых людей и в первую очередь вызывает потерю зрения в макуле, центральном поле зрения. Макулярная дегенерация вызывает, без ограничений, образование друз, пигментные изменения, искажение зрения, кровоизлияния в глаз, атрофию, снижение остроты зрения, помутнение зрения, центральные скотомы, снижение цветового зрения и снижение контрастной чувствительности.

[0167] Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что введение антитела к сортилину по настоящему изобретению может лечить и/или замедлять прогрессирование глаукомы и макулярной дегенерации. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей програнулина у индивидуума, страдающего глаукомой или макулярной дегенерацией. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину может модулировать одну или более активностей сортилина у индивидуума с глаукомой или макулярной дегенерацией.

Мутации в гене гранулине

[0168] В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным по мутации в GRN (гене *гранулине*). В некоторых вариантах осуществления мутация в GRN является мутацией с потерей функции.

[0169] В некоторых вариантах осуществления наличие мутаций в гене GRN определяют любым известным в данной области способом. Неограничивающие примеры способов, которые можно использовать для определения наличия мутаций в гене GRN, включают секвенирование ДНК, гибридизацию ДНК, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), мультиплексную ПЦР, вложенную ПЦР, ПЦР в реальном времени, количественную ПЦР, полуколичественную ПЦР, ДНК-микрочипы, мультиплексную лигазно-зависимую амплификацию зондов, анализ полиморфизма конформации одной цепи, денатурирующий градиентный гель-электрофорез, гетеродуплексный анализ, саузерн-блоттинг, анализ генетического сцепления (*например*, с использованием коротких tandemных повторов и/или tandemных повторов с переменным числом), флуоресцентную гибридизацию *in situ*, сравнительную геномную гибридизацию, аллель-специфическую амплификацию и/или методы расщепления рестрикционными ферментами (*например*, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов) (Mahdieh et al., Iran J Pediatr (2013) 23(4):375-388).

[0170] В некоторых вариантах осуществления наличие мутаций в гене GRN определяют секвенированием ДНК (Chang et al., (2010) Arch Neurol 67(2):161-170). В некоторых вариантах осуществления наличие мутаций в гене GRN определяют секвенированием и генотипированием ДНК (Chang et al., (2010) Arch Neurol 67(2):161-170).

[0171] В некоторых вариантах осуществления низкий уровень програнулина в сыворотке позволяет спрогнозировать наличие мутаций в гене GRN (Schofield et al., (2010) J Alzheimers Dis 22(3):981-4). Уровень PGRN может быть определен, как описано в разделе «Уровни PGRN» ниже.

Мутации C9orf72

[0172] В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным по экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72.

[0173] В некоторых вариантах осуществления наличие экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72 определяют любым известным в данной области способом. Неограничивающие примеры способов, которые можно использовать для определения наличия экспансии *гексануклеотидного повтора C9orf72*, включают секвенирование ДНК, гибридизацию ДНК, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), мультиплексную ПЦР, вложенную ПЦР, ПЦР в реальном времени, количественную ПЦР, полуколичественную ПЦР, ДНК-микрочипы, саузерн-блоттинг, мультиплексную лигазно-зависимую амплификацию зондов, анализ полиморфизма конформации одной цепи, денатурирующий градиентный гель-электрофорез, гетеродуплексный анализ, анализ генетического сцепления (*например*, с использованием коротких tandemных повторов

и/или тандемных повторов с переменным числом), флуоресцентную гибридизацию *in situ*, сравнительную геномную гибридизацию, аллель-специфическую амплификацию и/или методы расщепления рестрикционными ферментами (*например*, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов) ((Mahdiah et al., Iran J Pediatr (2013) 23(4):375-388).

[0174] В некоторых вариантах осуществления наличие экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72 определяют секвенированием ДНК (Ebbert et al., Mol Neurodegener (2018) 13(1):46). В некоторых вариантах осуществления наличие экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72 определяют с помощью секвенирования с длинным считыванием (Ebbert et al., Mol Neurodegener (2018) 13(1):46). В некоторых вариантах осуществления наличие экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72 определяют с использованием платформы для секвенирования Pacific Biosciences или платформы для секвенирования Oxford Nanopore Technologies (Ebbert et al., Mol Neurodegener (2018) 13(1):46). В некоторых вариантах осуществления наличие экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72 определяют с помощью доступного на рынке теста. Неограничивающие примеры доступных на рынке тестов включают тесты GeneDx (доступны на веб-сайте [www\[dot\]genedx\[dot\]com/wp-content/uploads/2017/06/info_sheet_C9orf72.pdf](http://www.genedx.com/wp-content/uploads/2017/06/info_sheet_C9orf72.pdf)), Fulgent (available at the website [www\[dot\]fulgentgenetics\[dot\]com/repeatexpansion-c9orf72](http://www.fulgentgenetics.com/repeatexpansion-c9orf72)), Prevention Genetics (доступны на веб-сайте [www\[dot\]preventiongenetics.\[dot\]com/testInfo.php?sel=test&val=C9orf72+Gene+Hexanucleotide+Repeat+Expansion](http://www.preventiongenetics.com/testInfo.php?sel=test&val=C9orf72+Gene+Hexanucleotide+Repeat+Expansion)) и/или Athena Diagnostics (доступны на веб-сайте [www\[dot\]athenadiagnostics\[dot\]com/view-full-catalog/c9orf72-dna-test](http://www.athenadiagnostics.com/view-full-catalog/c9orf72-dna-test)).

Фармацевтические дозировки

[0175] Антитело, представленное в данном документе (и любой дополнительный терапевтический агент), может быть введено любым подходящим способом, включая парентеральное, внутрилегочное, интраназальное, внутриочаговое введение, интрацереброспинальное, интракраниальное, интраспинальное, интрасиновиальное, инtrateкальное, пероральное, местное или ингаляционное введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное введение в виде болюса или непрерывной инфузии в течение определенного периода времени, внутриартериальное, внутрисуставное, внутрибрюшинное или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления введение является внутривенным введением. В некоторых вариантах осуществления введение является подкожным. Введение дозы может осуществляться любым подходящим путем, *например* инъекциями, такими как внутривенные или подкожные инъекции, частично в зависимости от того, является ли введение краткосрочным или хроническим. В данном документе предусмотрены различные схемы введения дозы, включая, помимо прочего, однократное или многократное введение в различные моменты времени, болюсное введение и пульсовую инфузию.

[0176] Антитела, представленные в данном документе, могут быть составлены, дозированы и введены в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые следует учитывать в этом контексте, включают конкретное заболевание, которое

лечат, конкретное млекопитающее, которое лечат, клиническое состояние отдельного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схема введения и другие факторы, известные практикующим врачам. Антитело необязательно должно быть, но может быть составлено с одним или более агентами, используемыми в настоящее время для предотвращения или лечения рассматриваемого расстройства. Эффективное количество таких других агентов зависит от количества антитела, присутствующего в составе, типа нарушения или лечения и других факторов, обсуждаемых выше. Их обычно используют в тех же дозах и с путями введения, как описано в данном документе, или примерно от 1 до 99% доз, описанных в данном документе, или в любой дозе и любым путем, которые эмпирически/клинически определены как подходящие.

[0177] Дозы для конкретного антитела к сортилину могут быть определены эмпирически у индивидуумов, которые получили одно или более введений антитела к сортилину. Индивидуумам вводят возрастающие дозы антитела к сортилину. Для оценки эффективности антитела к сортилину можно проводить мониторинг клинических симптомов любого из заболеваний, нарушений или патологических состояний по данному изобретению (например, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, судорог, дистрофии сетчатки, черепно-мозговой травмы, поражения спинного мозга, длительной депрессии, атеросклеротических сосудистых заболеваний и нежелательных симптомов нормального старения).

[0178] Для предотвращения или лечения заболевания подходящая доза антитела по изобретению (при использовании отдельно или в комбинации с одним или более другими дополнительными терапевтическими агентами) будет зависеть от типа заболевания, подлежащего лечению, типа антитела, тяжести и течения заболевания, вводится ли антитело в профилактических или терапевтических целях, предшествующей терапии, истории болезни пациента и реакции на антитело, а также на усмотрение лечащего врача. Антитело подходящим образом вводят пациенту за один раз или в течение ряда курсов лечения.

[0179] В зависимости от типа и тяжести заболевания от около 1 мкг/кг до 15 мг/кг (например, 0,1-10 мг/кг) антитела может быть начальной дозой-кандидатом для введения индивидууму, будь то, например, посредством одного или более отдельных введений, или путем непрерывной инфузии. Одна типичная суточная доза может составлять от около 1 мкг/кг до 100 мг/кг или более, в зависимости от факторов, упомянутых выше. При повторных введениях в течение нескольких дней или дольше, в зависимости от состояния, лечение обычно продолжают до тех пор, пока не произойдет желаемое подавление симптомов заболевания. Одна типовая доза антитела может находиться в диапазоне от около 15 мг/кг до около 70 мг/кг. Таким образом, индивидууму может быть введена одна или более доз, составляющих около 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг или 70 мг/кг (или любую их комбинацию). Другая типовая доза антитела находится в диапазоне от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. Таким образом, индивидууму может быть введена одна или более доз,

составляющих около 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг или 60 мг/кг (или любая их комбинация).

[0180] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение индивидууму антитела к сортилину внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет по меньшей мере около 35 мг/кг, по меньшей мере около 40 мг/кг, по меньшей мере около 45 мг/кг, по меньшей мере около 50 мг/кг, по меньшей мере около 55 мг/кг или по меньшей мере около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет около 60 мг/кг.

[0181] Такие дозы можно вводить с перерывами, *например*, каждую неделю или каждые три недели (*например*, таким образом, что индивидуум получает от около двух до около двадцати или, *например*, около шести доз антитела). В определенных вариантах осуществления частота дозирования составляет три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз каждые двое суток, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель, один раз в шесть недель, один раз в семь недель, один раз в восемь недель, один раз в девять недель, один раз в десять недель или один раз в месяц, один раз в два месяца, один раз в три месяца или дольше. В некоторых вариантах осуществления дозы вводят примерно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления частота введения дозы равна или превышает q2w (т.е. дозы вводят один раз в две недели или реже, чем один раз в две недели), равна или превышает q3w, равна или превышает q4w, равна или превышает q5w, равна или превышает q6w, равна или превышает q7w, или равна или превышает q8w.

[0182] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение антитела к сортилину индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг один раз в четыре недели или чаще. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг один раз в четыре недели.

[0183] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение антитела к сортилину индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 35 мг/кг один раз в четыре недели или чаще. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 35 мг/кг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 35 мг/кг один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около 35 мг/кг один раз в четыре недели.

[0184] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение антитела к сортилину индивидууму внутривенно в дозе по меньшей мере около

недель, до 41 недели, до 42 недель, до 43 недель, до 44 недель, до 45 недель, до 46 недель, до 47 недель или до 48 недель. В некоторых вариантах осуществления индивидуум получает лечение в течение периода продолжительностью до 48 недель. В некоторых вариантах осуществления индивидуум получает лечение в течение периода продолжительностью 48 недель.

[0201] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину осуществляется в первый день периода лечения и далее каждые четыре недели.

[0202] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину вводят в общей сложности 13 раз в течение периода лечения.

[0203] Можно вводить первоначальную более высокую нагрузочную дозу, а затем одну или несколько более низких доз. Однако могут быть полезны другие схемы применения. Прогресс этой терапии легко контролировать с помощью обычных методов и тестов.

Уровни PGRN

[0204] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение антитела к сортилину индивидууму внутривенно, при этом уровень белка PGRN в плазме индивидуума после введения антитела к сортилину выше, чем уровень белка PGRN в плазме индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления 1-кратное увеличение уровня белка PGRN в плазме индивидуума соответствует 100% увеличению уровня белка PGRN в плазме индивидуума. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в 1 раз выше, по меньшей мере в 1,25 раза выше, по меньшей мере в 1,5 раза выше, по меньшей мере в 1,75 раза выше, по меньшей мере в 2 раза выше, по меньшей мере в 2,25 раза выше, по меньшей мере в 2,5 раза выше, по меньшей мере в 2,75 раза выше или по меньшей мере в 3 раза выше уровня белка PGRN в плазме индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в один раз выше, чем уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в 2 раза выше, чем уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума до введения антитела к сортилину.

[0205] В некоторых вариантах осуществления 2-кратное увеличение уровня белка PGRN в плазме индивидуума после введения антитела к сортилину соответствует 100% увеличению уровня белка PGRN в плазме индивидуума по сравнению с уровнем белка PGRN в плазме индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в два раза, по меньшей мере в три раза или по меньшей мере в четыре раза выше, чем уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления

мере в 0,65 раза выше, по меньшей мере в 0,7 раза выше, по меньшей мере в 0,75 раза выше, по меньшей мере в 0,8 раза выше, по меньшей мере в 0,85 раза выше, по меньшей мере в 0,9 раза выше, по меньшей мере в 0,95 раза выше, по меньшей мере в 1 раз выше или по меньшей мере в 1,5 раза выше уровня белка PGRN в плазме индивидуума до введения антитела к сортилину примерно через сорок дней, примерно 41 день или примерно 42 дня после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в 0,25 раз выше, чем уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума до введения антитела к сортилину и примерно через сорок дней после введения антитела к сортилину.

[0209] В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме индивидуума определяют путем забора крови в несколько моментов времени. В определенных вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме индивидуума определяют путем забора крови за 8, 5, 3, 2, 1 и/или 0 дней до введения антитела к сортилину и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 30, 42, 43, 57, 85 и/или 113 дней после введения антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме индивидуума определяют путем забора крови за 8, 5, 3, 2, 1 и/или 0 дней до введения антитела к сортилину и через 1, 2, 3, 6, 8, 13, 30, 43, 57, 85 и 113 дней после введения антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума определяют путем забора крови за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину, в тот же день каждого введения антитела к сортилину, и через 10 недель, 20 недель, 30 недель, 40 недель, 50 недель, 60 недель и/или 70 недель после введения первой дозы антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме крови индивидуума определяют путем забора крови за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину, в тот же день каждого введения антитела к сортилину и через 61 неделю после введения первой дозы антитела к сортилину.

[0210] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение антитела к сортилину индивидууму внутривенно, при этом уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину выше, чем уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления 1-кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума соответствует 100% увеличению уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в 0,8 раза выше, по меньшей мере в 0,85 раза выше, по меньшей мере в 0,9 раза выше, по меньшей мере в 0,95 раза, по

меньшей мере в 1 раз выше или по меньшей мере в 1,2 раза выше уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в 0,8 раза выше, чем уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в один раз выше, чем уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума до введения антитела к сортилину.

[0211] В некоторых вариантах осуществления увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через 1 день, примерно через 2 дня, примерно через 3 дня, примерно через 4 дня, примерно через 5 дней, примерно через 6 дней, примерно через 7 дней, примерно через 8 дней, примерно через 9 дней, примерно через 10 дней, примерно через 11 дней, примерно через 12 дней, примерно через 13 дней, примерно через 14 дней, примерно через 15 дней, примерно через 16 дней, примерно через 17 дней, примерно через 18 дней, примерно через 19 дней, примерно через 20 дней, примерно через 21 день, примерно через 22 дня, примерно через 23 дня, примерно через 24 дня, примерно через 25 дней, примерно через 26 дней, примерно через 27 дней, примерно через 28 дней, примерно через 29 дней, примерно через 30 дней, примерно через 31 день, примерно через 32 дня, примерно через 33 дня, примерно через 34 дня, примерно через 35 дней, примерно через 36 дней, примерно через 37 дней, примерно через 38 дней, примерно через 39 дней, примерно через 40 дней, примерно через 41 день или примерно через 42 дня после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через двенадцать дней после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через 24 дня после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается примерно через 56 дней после введения антитела к сортилину.

[0212] В некоторых вариантах осуществления двукратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума соответствует 100% увеличению уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в 2 раза выше, по меньшей мере в 2,5 раза выше, по меньшей мере в 3 раза выше, по меньшей мере в 3,5 раза выше, по меньшей мере в 4 раза выше, по меньшей мере в 4,5 раза выше или по меньшей мере в 5 раз выше уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину по

дня, примерно через 3 дня, примерно через 4 дня, примерно через 5 дней, примерно через 6 дней, примерно через 7 дней, примерно через 8 дней, примерно через 9 дней, примерно через 10 дней, примерно через 11 дней, примерно через 12 дней, примерно через 13 дней, примерно через 14 дней, примерно через 15 дней, примерно через 16 дней, примерно через 17 дней, примерно через 18 дней, примерно через 19 дней, примерно через 20 дней, примерно через 21 день, примерно через 22 дня, примерно через 23 дня, примерно через 24 дня, примерно через 25 дней, примерно через 26 дней, примерно через 27 дней, примерно через 28 дней, примерно через 29 дней, примерно через 30 дней, примерно через 31 день, примерно через 32 дня, примерно через 33 дня, примерно через 34 дня, примерно через 35 дней, примерно через 36 дней, примерно через 37 дней, примерно через 38 дней, примерно через 39 дней, примерно через 40 дней, примерно через 41 день или примерно через 42 дня после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в 0,2 раз выше, чем уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума до введения антитела к сортилину и примерно через 42 дня после введения антитела к сортилину.

[0215] В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции в несколько моментов времени. В определенных вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции за 8, 5, 3, 2, 1 и/или 0 дней до введения антитела к сортилину и через 1 день, 30 часов, 2 дня, 12 дней, 24 дня и/или 42 дня после введения антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или за 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину и по меньшей мере через 10 недель, по меньшей мере через 15 недель, по меньшей мере через 20 недель, по меньшей мере через 25 недель, по меньшей мере через 30 недель, по меньшей мере через 40 недель, по меньшей мере через 50 недель и/или по меньшей мере через 60 недель после введения первой дозы антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления изобретения уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину и на 25-й неделе и на 61-й неделе после введения первой дозы антитела к сортилину.

[0216] В некоторых вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме или спинномозговой жидкости индивидуума определяют с помощью любого известного в данной области способа количественного определения белков. Неограничивающие примеры способов, которые могут быть использованы для количественного определения

белка PGRN, включают анализ SOMASCAN (см., например, Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248), вестерн-блоттинг, масс-спектрометрию, проточную цитометрию твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). В определенных вариантах осуществления уровень белка PGRN в плазме или спинномозговой индивидуума человека определяют с помощью анализа ELISA.

Уровни SORT1

[0217] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение антитела к сортилину индивидууму внутривенно, при этом уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину ниже, чем уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, при по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или по меньшей мере 80% по сравнению с уровнем экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 50% по сравнению с уровнем экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 70% по сравнению с уровнем экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума до введения антитела к сортилину.

[0218] В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается примерно через 10 дней или более, 11 дней или более, 12 дней или более, 13 дней или более, 14 дней или более, 15 дней или более, 16 дней или более, 17 дней или более, 18 дней или более, 19 дней или более, 20 дней или более, 21 день или более, 22 дня или более, 23 дня или более, 24 дня или более, 25 дней или более, 26 дней или более, 27 дней или более, 28 дней или более, 29 дней или более, 30 дней или более, 31 день или более, 32 дня или более, 33 дня или более, 34 дня или более, 35 дней или более, 36 дней или более, 37 дней или более, 38 дней или более, 39 дней или более, 40 дней или более, 41 день или более, 42 дня или более, 43 дня или более, 44 дня или более, или 45 дней или более после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается примерно через двенадцать или более дней после введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается через семнадцать или более дней после введения антитела к сортилину. В

некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается примерно через сорок дней или более после введения антитела к сортилину.

[0219] В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается примерно через 10 дней или более, 11 дней или более, 12 дней или более, 13 дней или более, 14 дней или более, 15 дней или более, 16 дней или более, 17 дней или более, 18 дней или более, 19 дней или более, 20 дней или более, 21 день или более, 22 дня или более, 23 дня или более, 24 дня или более, 25 дней или более, 26 дней или более, 27 дней или более, 28 дней или более, 29 дней или более, 30 дней или более, 31 день или более, 32 дня или более, 33 дня или более, 34 дня или более, 35 дней или более, 36 дней или более, 37 дней или более, 38 дней или более, 39 дней или более, 40 дней или более, 41 день или более, 42 дня или более, 43 дня или более, 44 дня или более, или 45 дней или более после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается примерно через двенадцать или более дней после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается примерно через семнадцать или более дней после последнего введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови человека наблюдается примерно через сорок дней или более после последнего введения антитела к сортилину.

[0220] В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение антитела к сортилину индивидууму внутривенно, при этом уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину ниже, чем уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума перед введением антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90% по сравнению с уровнем белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 50% по сравнению с уровнем белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума до введения антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 70% по сравнению с уровнем белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума до введения антитела к сортилину.

[0221] В некоторых вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах

периферической крови индивидуума определяют путем забора крови в несколько моментов времени. В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума определяют путем забора крови за 8, 5, 3, 2, 1 и/или 0 дней до введения антитела к сортилину и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 30, 42, 43, 57, 85 и/или 113 дней после введения антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови определяют путем забора крови за 8, 5, 3, 2, 1 и/или 0 дней до введения антитела к сортилину и через 1, 2, 3, 6, 8, 9, 13, 18, 30, 43, 57, 85 и 113 дней после введения антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума определяют путем забора крови за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину, в тот же день каждого введения антитела к сортилину, и через 10 недель, 20 недель, 30 недель, 40 недель, 50 недель, 60 недель и/или 70 недель после введения первой дозы антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума определяют путем забора крови за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину, в тот же день каждого введения антитела к сортилину и в течение недели 61 после введения первой дозы антитела к сортилину.

[0222] В некоторых вариантах осуществления уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции в несколько моментов времени. В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции за 8, 5, 3, 2, 1 и/или 0 дней до введения антитела к сортилину и через 1 день, 30 часов, 12 дней, 24 дня и/или 42 дня после введения антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или за 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину и по меньшей мере через 10 недель, по меньшей мере через 15 недель, по меньшей мере через 20 недель, по меньшей мере через 25 недель, по меньшей мере через 30 недель, по меньшей мере через 40 недель, по меньшей мере через 50 недель и/или по меньшей мере через 60 недель после введения первой дозы антитела к сортилину. В определенных вариантах осуществления изобретения уровень белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума определяют путем проведения люмбальной пункции за 6 недель, за 5 недель, за 4 недели, за 3 недели, за 2 недели, за 1 неделю, за 7 дней, за 6 дней, за 5 дней, за 4 дня, за 3 дня, за 2 дня, за 1 день и/или 0 дней до введения первой дозы антитела к сортилину и на 25-й неделе и на 61-й неделе после введения первой дозы антитела к сортилину.

[0223] В некоторых вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови или уровень растворимого белка SORT1 в спинномозговой жидкости индивидуума определяют с помощью любого известного в данной области способа количественного определения белков. Неограничивающие примеры способов, которые могут быть использованы для количественного определения белка SORT1, включают анализ SOMASCAN (см., например, Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248), вестерн-блоттинг, масс-спектрометрию, проточную цитометрию твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови или в спинномозговой жидкости индивидуума определяют с помощью анализов ELISA. В определенных вариантах осуществления уровень белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови или в спинномозговой жидкости индивидуума определяют с помощью анализа ELISA с антиидиотипическими антителами, специфичными к антителу к сортилину.

Фармакокинетика антител к сортилину

[0224] В некоторых вариантах осуществления период полужизни антитела к сортилину в плазме составляет около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней или около 9 дней. В некоторых вариантах осуществления период полужизни антитела к сортилину в плазме крови составляет около 5 дней. В некоторых вариантах осуществления период полужизни антитела к сортилину в плазме крови составляет около 8 дней.

Диагностическое применение

[0225] Выделенные антитела по настоящему изобретению (например, антитело к сортилину, описанное в данном документе) также имеют диагностическую значимость. Таким образом, в данном документе предложены способы применения антител по данному изобретению или их функциональных фрагментов для диагностических целей, таких как обнаружение белка сортилина у индивидуума или в образцах тканей, полученных от индивидуума.

[0226] В некоторых вариантах осуществления индивид представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления индивидуум представляет собой пациента-человека, страдающего или подверженного риску развития заболевания, нарушения или поражения по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления диагностические способы включают обнаружение белка сортилина в биологическом образце, таком как образец биопсии, ткани или клетки. Антитело к сортилину, описанное в данном документе, приводят в контакт с биологическим образцом и обнаруживают связанное с антигеном антитело. Например, образец биопсии может быть окрашен антителом к сортилину, описанным в данном документе, для обнаружения и/или количественной оценки клеток, связанных с заболеванием. Способ обнаружения может включать количественную оценку антиген-связанного антитела. Обнаружение антител в биологических образцах может происходить любым методом, известным в данной области техники, включая иммунофлуоресцентную микроскопию, иммуноцитохимию,

иммуногистохимию, ИФА, анализ FACS, иммунопреципитацию или микропозитронно-эмиссионную томографию. В определенных вариантах осуществления антитело мечено радиоактивным изотопом, например, ^{18}F , а затем обнаружено с использованием анализа микропозитронной эмиссионной томографии. Связывание антител также может быть количественно определено у индивидуума с помощью неинвазивных методов, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), рентгеновская компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), компьютерная томография (КТ) и компьютерная аксиальная томография (КАТ).

[0227] В других вариантах осуществления выделенное антитело по данному изобретению (*например*, антитело к сортилину, описанное в данном документе) можно применять для обнаружения и/или количественной оценки, например, микроглии в образце мозга, взятом из модели доклинического заболевания (*например*, модели заболевания не у человека). Таким образом, выделенное антитело по данному изобретению (*например*, антитело к сортилину, описанное в данном документе) может быть полезно для оценки терапевтического ответа после лечения на модели заболевания или поражения нервной системы, такого как лобно-височная деменция, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, судороги, дистрофия сетчатки, атеросклеротические сосудистые заболевания, болезнь Насу - Хакола или рассеянный склероз, по сравнению с контролем.

Антитела к сортилину

[0228] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к антителам к сортилину, обладающим одной или более улучшенными и/или усиленными функциональными характеристиками. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению обладают одной или более улучшенными и/или усиленными функциональными характеристиками по сравнению с антителом к сортилину, S-60, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, как описано в WO2016164637. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению обладают аффинностью к сортилину (*например*, человеческому сортилину), которая выше, чем у контрольного антитела к сортилину (*например*, контрольного антитела к сортилину, содержащего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают клеточные уровни (*например*, уровни на клеточной поверхности) сортилина в большей степени и с полумаксимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая ниже, чем у контрольного антитела (*например*, контрольного антитела к сортилину, содержащего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению улучшают максимальное снижение уровней сортилина на клеточной поверхности по сравнению с антителом к сортилину, содержащим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи,

соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению увеличивают секрецию внеклеточного програнулина (PGRN) по сравнению с антителом к сортилину, содержащим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению блокируют связывание PGRN с сортилином в большей степени и с полумаксимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая ниже, чем у контрольного антитела (*например*, контрольного антитела к сортилину, содержащего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению улучшают максимальное блокирование связывания PGRN с сортилином по сравнению с антителом к сортилину, содержащим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60.

[0229] Также в данном документе рассматриваются антитела к сортилину с различными вариантами Fc, которые проявляют одну или более улучшенных и/или усиленных функциональных характеристик по сравнению с антителом к сортилину, содержащим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60, включая снижение полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) для снижения уровней сортилина на клеточной поверхности, улучшение максимального снижения уровней сортилина на клеточной поверхности, повышение внеклеточной секреции PGRN, снижение полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) для блокирования связывания PGRN с сортилином и улучшение максимального блокирования связывания PGRN с сортилином.

[0230] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению представляет собой человеческое антитело, биспецифическое антитело, моноклональное антитело, поливалентное антитело, конъюгированное антитело или химерное антитело.

[0231] В предпочтительном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению представляет собой моноклональное антитело.

Переменные области тяжелой и легкой цепи антитела к сортилину

A. HVR тяжелой цепи

[0232] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению включают переменную область тяжелой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более или все три) HVR, выбранные из HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 (как показано в **таблицах 11-13**). В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 (как показано в **таблицах 11-13**).

[0233] В некоторых вариантах осуществления HVR-H1 содержит последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит последовательность согласно Формуле I:

TIYHSGSTYYNPSLX₁S (SEQ ID NO: 4), где X₁ представляет собой К или Е. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2-3. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит последовательность согласно Формуле II: ARQGSIX₁QGYYGMDV (SEQ ID NO: 7). В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-6.

[0234] В некоторых вариантах осуществления изобретения HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность с идентичностью по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения HVR-H1 содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности HVR-H1 SEQ ID NO: 1 были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4 или до 5 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность с идентичностью по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 2-3. В некоторых вариантах осуществления HVR-H2 содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 2-3), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности HVR-H2, выбранной из SEQ ID NO: 2-3 были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4 или до 5 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность с идентичностью по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 5-6. В некоторых вариантах осуществления HVR-H3 содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 5-6), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности HVR-H3, выбранной из SEQ ID

NO: 5-6 были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4 или до 5 аминокислот.

[0235] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую последовательность согласно Формуле I, и HVR-H3, содержащую последовательность согласно Формуле II.

[0236] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащий последовательность SEQ ID NO: 1, HVR-H2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2-3, и HVR-H3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-6.

[0237] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24 или любую их комбинацию (как показано в **таблицах 11-13**).

[0238] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию включают вариабельную область тяжелой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит одно или более из: (а) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; (б) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L],

S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; и (с) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24.

[0239] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYWVG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKQGYGMDV (SEQ ID NO: 6).

В. HVR легкой цепи

[0240] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более или все три) HVR, выбранные из HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 (как показано в **таблицах 14-16**). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 (как показано в **таблицах 14-16**).

[0241] В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит последовательность согласно формуле III: RSSQX₁LLX₂SX₃GYNYLD (SEQ ID NO: 28), где X₁ представляет собой S или G, X₂ представляет собой R или H, и X₃ представляет собой N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M или L. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 8-27. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит последовательность RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO:8), RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO:9), RSSQSLLRSSGYNYLD (SEQ ID NO:10), RSSQSLLRSGGYNYLD (SEQ ID NO:11), RSSQSLLRSRG YNYLD (SEQ ID NO:12), RSSQSLLRSDGYNYLD (SEQ ID NO:13), RSSQSLLRSHGYNYLD (SEQ ID NO:14), RSSQSLLRSGYNYLD (SEQ ID NO:15), RSSQSLLRSQGYNYLD (SEQ ID NO:16), RSSQSLLRSYGYNYLD (SEQ ID NO:17), RSSQSLLRSEGNYNYLD (SEQ ID NO:18), RSSQSLLRSWGNYNYLD (SEQ ID NO:19), RSSQSLLRSFGYNYLD (SEQ ID NO:20), RSSQSL LRSIGYNYLD (SEQ ID NO:21), RSSQSLLRSVGNYNYLD (SEQ ID NO:22), RSSQSLLRSAG YNYLD (SEQ ID NO:23), RSSQSLLRSMGYNYLD (SEQ ID NO:24), RSSQSLLRSLGYNYLD (SEQ ID NO:25), RSSQSLLHNSGYNYLD (SEQ ID NO:26) или RSSQGLLRNSGYNYLD (SEQ ID NO:27). В одном конкретном варианте осуществления HVR-L1 содержит последовательность

RSSQSLLRNGYNYLD (SEQ ID NO:8). В другом конкретном варианте осуществления HVR-L1 содержит последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO:9) (как показано в **таблице 14**).

[0242] В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит последовательность в соответствии с **Формулой IV**: LGSNRX1S (SEQ ID NO: 31), где X1 представляет собой A или V. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 29-30.

[0243] В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит последовательность в соответствии с **Формулой V**: MQQQEX1PLT (SEQ ID NO: 34), где X1 представляет собой A или T. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 32-33.

[0244] В некоторых вариантах осуществления изобретения HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность с идентичностью по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 8-27. В некоторых вариантах осуществления HVR-L1 содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (например, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 8-27), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности HVR-L1, выбранной из SEQ ID NO: 8-27 были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4 или до 5 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность с идентичностью по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 29-30. В некоторых вариантах осуществления HVR-L2 содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 29-30), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности HVR-L2, выбранной из SEQ ID NO: 29-30 были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4 или до 5 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность с идентичностью по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или

100% аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 32-33. В некоторых вариантах осуществления HVR-L3 содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 32-33), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности HVR-L3, выбранной из SEQ ID NO: 32-33 были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4 или до 5 аминокислот.

[0245] В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность в соответствии с Формулой III, HVR-L2, содержащую последовательность в соответствии с Формулой IV, и HVR-L3, содержащую последовательность в соответствии с Формулой V. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 8-27, HVR-L2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 29-30, и HVR-L3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 32-33.

[0246] В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24 или любую их комбинацию (как показано в **таблицах** 14-16).

[0247] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию включают переменную область легкой цепи, причем переменная область легкой цепи содержит одно или более из: (а) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; (б) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%,

по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; и (с) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичность аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24.

[0248] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0249] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

С. HVR тяжелой цепи и HVR легкой цепи

[0250] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению включают вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более или все три) HVR, выбранные из HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 (как показано в **таблицах 11-13**), и вариабельную область легкой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более или все три) HVR, выбранные из HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 (как показано в **таблицах 14-16**). В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 (как показано в **таблицах 11-13**), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 (как показано в **таблицах 14-16**).

[0251] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность YSISSGYW (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую последовательность согласно Формуле I, и HVR-H3, содержащую

последовательность согласно Формуле II, а переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность согласно Формуле III, HVR-L2, содержащую последовательность согласно Формуле IV, и HVR-L3, содержащую последовательность согласно Формуле V. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 1, HVR-H2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2-3, и HVR-H3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-6, и переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 8-27, HVR-L2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 29-30, и HVR-L3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 32-33.

[0252] В некоторых аспектах переменная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 1, HVR-H2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2-3, и HVR-H3, содержащую выбранную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5-6, и переменная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 8-27, HVR-L2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 29-30, и HVR-L3, содержащий последовательность SEQ ID NO: 32.

[0253] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24 S-60-19, S-60-24 или любой их комбинации (как показано в **таблицах 11-13**); и переменную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, S-60-24, или любой их комбинации (как показано в **таблицах 14-16**).

[0254] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, и переменную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, причем антитело содержит HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15

[N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблицах 11-16**).

[0255] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит одно или более из: (а) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR-H1 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR-H2 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; и (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR-H3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; и причем вариабельная область легкой цепи содержит одно или более из: (а) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR-L1 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-

60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR-L2 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24; и (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR-L3 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24.

[0256] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQQGYGMDV (SEQ ID NO: 5); и переменную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотная последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0257] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQQGYGMDV (SEQ ID NO: 5); и переменную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную

последовательность LGSNRVS (SEQ ID NO: 30), и HVR-L3, содержащую аминокислотная последовательность MQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

[0258] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYW (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLES (SEQ ID NO: 3), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGYGMDV (SEQ ID NO: 5); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотная последовательность MQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0259] В некоторых аспектах антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYW (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотная последовательность MQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0260] В некоторых аспектах антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYW (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотная последовательность MQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0261] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYW (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотная последовательность MQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

[0262] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYW (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGYGMDV (SEQ ID NO: 5); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 26), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

[0263] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYW (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQGLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 27), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQEQAPLT (SEQ ID NO: 32).

D. Вариабельная область тяжелой цепи

[0264] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению включают вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 54-56. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 54-56. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54-56), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, выбранной из SEQ ID NO: 54-56, были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4, до 5, до 6, до 7, до 8, до 9 или до 10 аминокислот.

[0265] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56.

[0266] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему

раскрытию включают переменную область тяжелой цепи антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15. 1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15. 7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблице 25**).

[0267] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению включают переменную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISSGYWYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKQGYGMDV (SEQ ID NO: 6).

Е. Переменная область легкой цепи

[0268] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению включают переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 57-80. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 57-80. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 57-80), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи, выбранной из SEQ ID NO: 57-80, были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4, до 5, до 6, до 7, до 8, до 9 или до 10 аминокислот.

[0269] В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60.

[0270] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменную область легкой цепи антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15. 1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15. 7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблице 26**).

[0271] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению включают вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

[0272] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению включают вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Ф. Вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи

[0273] В некоторых аспектах антитело к сортилину по настоящему изобретению включает вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 54-56; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57-80. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 54-56, а вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 57-80. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению включает вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54-56), и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 57-80), но сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, выбранной из SEQ ID NO: 54-56, были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до

2, до 3, до 4, до 5, до 6, до 7, до 8, до 9 или до 10 аминокислот; и в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, выбранной из SEQ ID NO: 57-80, были заменены, вставлены и/или удалены до 1, до 2, до 3, до 4, до 5, до 6, до 7, до 8, до 9 или до 10 аминокислот.

[0274] В некоторых аспектах антитело к сортилину по настоящему изобретению включает вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 54-56; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57-58, 60-78 и 80.

[0275] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему раскрытию связывается с белком сортилином, причем антитело включает вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; или вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

[0276] В одном аспекте антитело к сортилину по настоящему раскрытию включает вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57.

[0277] В одном аспекте антитело к сортилину по настоящему раскрытию включает

вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

[0278] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат вариабельную область тяжелой цепи антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблице 25**), и вариабельную область легкой цепи антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблице 26**).

[0279] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 57 и 60. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи S-60-15 [N33 (ДТ)] (как показано в **таблице 25**) и вариабельную область легкой цепи S-60-15 [N33 (ДТ)] (как показано в **таблице 26**). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи S-60-15.1 [N33Т] (как показано в **таблице 25**) и вариабельную область легкой цепи антитела S-60-15.1 [N33Т] (как показано в **таблице 26**).

Примеры антител к сортилину

[0280] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину представляет собой моноклональное антитело к сортилину, содержащее вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи антитела, выбранного из S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину представляет собой моноклональное антитело к сортилину, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь антитела, выбранного из S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13

[N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24.

(1) S-60-10

[0281] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, причем вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела S-60-10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела S-60-10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела S-60-10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54, причем вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-10. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела S-60-10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57, причем вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-10. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела S-

60-10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-10 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-10 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-10 или SEQ ID NO: 54, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-10, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-10 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-10. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к сортилину по настоящему раскрытию содержит последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-10 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-10 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-10 или SEQ ID NO: 57, включая посттрансляционные модификации данной

последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-10, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-10 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-10.

[0282] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

(2) S-60-11

[0283] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-11. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-11. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-11 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-11 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-11 или SEQ ID NO: 54, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-11, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-11 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-11. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к сортилину по настоящему раскрытию содержит последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи

антитела S-60-11 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-11 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*m.e.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-11 или SEQ ID NO: 58, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-11, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-11 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-11.

[0284] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

(3) S-60-12

[0285] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере

91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-12. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-12. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-12 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-12 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-12 или SEQ ID NO: 54, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-12, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-12 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-12. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат

последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-12 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-12 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-12 или SEQ ID NO: 59, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-12, (б) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-12 и (с) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-12.

[0286] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

(4) S-60-13

[0287] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена

тяжелой цепи антитела S-60-13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-13. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-13. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-13 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 55 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-13 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 55 было заменено, вставлено и/или удалено в общей

сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*m.e.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-13 или SEQ ID NO: 55, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-13, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-13 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-13. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к сортилину по настоящему раскрытию содержат последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-13 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-13 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*m.e.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-13 или SEQ ID NO: 57, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-13, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-13 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-13.

[0288] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 89, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

(5) S-60-14

[0289] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-14. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-14. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-

60-14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-14 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 55 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-14 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 55 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-14 или SEQ ID NO: 55, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-14, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-14 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-14. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к сортилину по настоящему раскрытию содержит последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-14 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-14 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-14 или SEQ ID NO: 58, включая посттрансляционные модификации данной

последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-14, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-14 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-14.

[0290] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или SEQ ID NO: 89, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

(6) S-60-15

[0291] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-15. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-15. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-15 или SEQ ID NO: 56, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-15, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-15 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-15. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к сортилину по настоящему раскрытию содержит последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи

антитела S-60-15 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-15 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*m.e.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-15 или SEQ ID NO: 57, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-15, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-15 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-15.

[0292] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

(7) S-60-15.1

[0293] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15.1 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-15.1 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере

91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15.1 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-15.1. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-15.1 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-15.1. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15.1 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15.1 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-15.1 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-15.1 или SEQ ID NO: 56, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-15.1, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-15.1 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-15.1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат

последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-15.1 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-15.1 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-15.1 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-15.1 или SEQ ID NO: 60, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-15.1, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-15.1 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-15.1.

[0294] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

(8) S-60-16

[0295] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена

тяжелой цепи антитела S-60-16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 77. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-16. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 77, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-16. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-16 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-16 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей

сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-16 или SEQ ID NO: 56, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-16, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-16 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-16. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 77 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-16 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 77 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-16 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 77 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-16 или SEQ ID NO: 77, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-16, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-16 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-16.

[0296] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112.

(9) S-60-18

[0297] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-18. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 78, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-18. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-

60-18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-18 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-18 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-18 или SEQ ID NO: 56, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-18, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-18 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-18. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к сортилину по настоящему раскрытию содержит последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 78 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-18 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 78 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-18 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 78 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-18 или SEQ ID NO: 78, включая посттрансляционные модификации данной

последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-18, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-18 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-18.

[0298] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

(10) S-60-19

[0299] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 79. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-19. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью варибельного домена легкой цепи антитела S-60-19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 79, причем варибельный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-19. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью варибельного домена тяжелой цепи антитела S-60-19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности варибельного домена тяжелой цепи антитела S-60-19 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности варибельного домена тяжелой цепи антитела S-60-19 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-19 или SEQ ID NO: 54, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-19, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-19 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-19. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к сортилину по настоящему раскрытию содержит последовательность варибельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью варибельного домена легкой цепи антитела S-60-19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 79 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности варибельного домена легкой цепи

антитела S-60-19 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 79 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-19 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 79 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*m.e.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-19 или SEQ ID NO: 79, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (a) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-19, (b) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-19 и (c) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-19.

[0300] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114.

(11) S-60-24

[0301] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56; и/или переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 80. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере

91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56, причем переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3 антитела S-60-24. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую идентичность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 80, причем переменный домен легкой цепи содержит аминокислотные последовательности HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3 антитела S-60-24. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 56 и содержит замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-24 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена тяжелой цепи антитела S-60-24 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 56 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VH антитела S-60-24 или SEQ ID NO: 56, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VH содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-H1 антитела S-60-24, (b) аминокислотной последовательности HVR-H2 антитела S-60-24 и (c) аминокислотной последовательности HVR-H3 антитела S-60-24. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела к сортилину по настоящему раскрытию содержат

последовательность переменного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью переменного домена легкой цепи антитела S-60-24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 80 и содержащую замены (*например*, консервативные замены, вставки или делеции относительно эталонной последовательности), но антитело к сортилину, содержащее эту последовательность, сохраняет способность связываться с сортилином. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-24 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 80 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В определенных вариантах осуществления в аминокислотной последовательности переменного домена легкой цепи антитела S-60-24 или в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 80 было заменено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях за пределами HVR (*т.е.* в областях FR). В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции происходят в областях FR. Необязательно антитело к сортилину содержит последовательность VL антитела S-60-24 или SEQ ID NO: 80, включая посттрансляционные модификации данной последовательности. В конкретном варианте осуществления VL содержит одну, две или три HVR, выбранные из: (а) аминокислотной последовательности HVR-L1 антитела S-60-24, (б) аминокислотной последовательности HVR-L2 антитела S-60-24 и (с) аминокислотной последовательности HVR-L3 антитела S-60-24.

[0302] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115.

[0303] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему раскрытию связывается по существу с тем же эпитопом сортилина, что и антитело, содержащее переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи антитела, выбранного из группы, состоящей из S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-16, S-60-18, S-60-19 и S-60-24.

[0304] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину представляет собой моноклональное антитело к сортилину S-60-10. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину представляет собой выделенное антитело, которое

антитело к сортилину представляет собой антитело-агонист. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению относятся к классу IgG, классу IgM или классу IgA. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению относятся к классу IgG и имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0316] Дополнительно, антитела к сортилину, *например*, антитела, которые специфически связываются с белком сортилином по данному изобретению, могут быть идентифицированы, проверены и/или охарактеризованы по их физическим/химическим свойствам и/или биологической активности с помощью различных известных в данной области техники анализов.

[0317] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к применению двух или более антител к сортилину, которые при совместном применении проявляют аддитивные или синергические эффекты по сравнению с применением соответствующего одиночного антитела к сортилину.

[0318] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению представляет собой фрагмент антитела, который связывается с человеческим белком сортилином.

[0319] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению представляет собой фрагмент антитела, который связывается с одним или более белками человека, выбранными из группы, состоящей из сортилина человека, встречающегося в природе варианта сортилина человека и варианта сортилина человека, вызывающего заболевание.

[0320] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению представляет собой фрагмент антитела, причем фрагмент антитела представляет собой фрагмент Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv или scFv.

Каркасы антител

[0321] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более, три или более или все четыре) каркасные области, выбранные из VH FR1, VH FR2, VH FR3 и VH FR4 (как показано в **таблицах 17-20**). В некоторых вариантах осуществления VH FR1 содержит последовательность QVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCAVSG (SEQ ID NO: 35). В некоторых вариантах осуществления VH FR2 содержит последовательность WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 36). В некоторых вариантах осуществления VH FR3 содержит последовательность согласно Формуле VI: X₁VTISVDTSKNQFSLX₂LSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 39), где X₁ представляет собой Q или R, а X₂ представляет собой E или K. В некоторых вариантах осуществления VH FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 37-38. В некоторых вариантах осуществления VH FR4 содержит последовательность WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 40). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую VH

FR1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 35, VH FR2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 36, VH FR3 согласно Формуле VI и VH FR4, содержащую последовательность SEQ ID NO: 40.

[0322] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую VH FR1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 35, VH FR2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 36, VH FR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 37-38, и VH FR4, содержащую последовательность SEQ ID NO: 40.

[0323] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую VH FR1, VH FR2, VH FR3 и VH FR4 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблицах 17-20**).

[0324] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более, три или более или все четыре) каркасные области, выбранные из VL FR1, VL FR2, VL FR3 и VL FR4 (как показано в **таблицах 21-24**). В некоторых вариантах осуществления VL FR1 содержит последовательность согласно Формуле VII: DIVMTQSPLSLPVTGX₁X₂ASISC (SEQ ID NO: 44), где X₁ представляет собой E или G, а X₂ представляет собой P или S. В некоторых вариантах осуществления VL FR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей SEQ ID NO: 41-43. В некоторых вариантах осуществления VL FR2 содержит последовательность согласно Формуле VIII: WYLQKPGQX₁PQLLIY (SEQ ID NO: 47), где X₁ представляет собой S или P. В некоторых вариантах осуществления VL FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 45-46. В некоторых вариантах осуществления VL FR3 содержит последовательность согласно Формуле IX: GVPDRX₁SGSGSGT DFTLKISRX₂EAEDVGX₃YYC (SEQ ID NO: 52), где X₁ представляет собой F или L, X₂ представляет собой A или V, а X₃ представляет собой V или A. В некоторых вариантах осуществления VL FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 48-51. В некоторых вариантах осуществления VL FR4 содержит последовательность FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 53). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую VL FR1, содержащую последовательность согласно Формуле VII, VL FR2, содержащую последовательность согласно Формуле VIII, VL FR3, содержащую последовательность согласно Формуле IX, и VL FR4, содержащий последовательность SEQ ID NO: 53.

[0325] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему

изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую VL FR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 41-43, VL FR2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 45-46, VL FR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 48-51, и VL FR4, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53.

[0326] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую VL FR1, VL FR2, VL FR3 и VL FR4 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблицах 21-24**).

[0327] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более, три или более или все четыре) каркасные области, выбранные из VH FR1, VH FR2, VH FR3 и VH FR4 (как показано в **таблицах 17-20**), и переменную область легкой цепи, содержащую одну или более (*например*, одну или более, две или более, три или более или все четыре) каркасные области, выбранные из VL FR1, VL FR2, VL FR3 и VL FR4 (как показано в **таблицах 21-24**). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую

[0328] VH FR1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 35, VH FR2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 36, VH FR3 согласно Формуле VI, и VH FR4, содержащую последовательность SEQ ID NO: 40; и переменную область легкой цепи, содержащую VL FR1, содержащую последовательность согласно Формуле VII, VL FR2, содержащую последовательность согласно Формуле VIII, VL FR3, содержащую последовательность согласно Формуле IX, и VL FR4, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую VH FR1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 35, VH FR2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 36, VH FR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 37-38, и VH FR4, содержащую последовательность SEQ ID NO: 40; переменную область легкой цепи, содержащую VL FR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 41-43, VL FR2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 45-46, VL FR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 48-51, и VL FR4, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53.

[0329] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую VH FR1, VH

FR2, VH FR3 и VH FR4 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблицах 17-20**) и переменную область легкой цепи, содержащую VL FR1, VL FR2, VL FR3 и VL FR4 антитела S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19 или S-60-24 (как показано в **таблицах 21-24**).

Активность антитела к сортилину

[0330] В определенных аспектах любого из антител к сортилину антитела к сортилину по настоящему изобретению могут ингибировать одну или более активностей белка сортилина, включая, но не ограничиваясь ими, снижение клеточных уровней сортилина (*например*, уровней сортилина на клеточной поверхности, внутриклеточных уровней сортилина и/или общих уровней сортилина); повышение уровней програнулина (*например*, внеклеточных уровней програнулина и/или клеточных уровней програнулина); и ингибирование взаимодействия (*например*, связывания) между програнулином и сортилином. Как предусмотрено в данном документе, антитела к сортилину по настоящему изобретению могут ингибировать дополнительную активность белка сортилина, включая, без ограничения, ингибирование взаимодействия (*например*, связывания) с одним или более пронеуротрофинами по настоящему изобретению (пронеуротрофином-3, пронеуротрофином-4/5, про-NGF, про-BDNF и т.д.), нейротрофинами по настоящему изобретению (нейротрофином-3, нейротрофином-4/5, NGF, BDNF и т.д.), нейротензином, p75, пропептидом сортилина (Sort-pro), белком-предшественником амилоида (APP), бета-пептидом А, липопротеинлипазой (LpL), аполипопротеином AV (APOA5), аполипопротеином E (APOE) и белком, ассоциированный с рецептором (RAP), снижая секрецию PCSK9, уменьшая выработку бета-амилоидного пептида..

[0331] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу к сортилину, причем (a) антитело к сортилину повышает внеклеточные уровни програнулина, снижает клеточные уровни сортилина, ингибирует взаимодействие между сортилином и програнулином или любой их комбинацией; (b) антитело к сортилину снижает уровни сортилина на клеточной поверхности, повышает внеклеточные уровни програнулина, ингибирует взаимодействие между сортилином и програнулином или любой их комбинацией; (c) антитело к сортилину снижает уровни сортилина на клеточной поверхности, снижает внутриклеточные уровни сортилина, снижает общие уровни сортилина или любую их комбинацию; (d) антитело к сортилину

индуцирует деградацию сортилина, расщепление сортилина, интернализацию сортилина, подавление сортилина или любую их комбинацию; (e) антитело к сортилину снижает уровень сортилина в клетках и ингибирует взаимодействие между сортилином и програнулином; (f) антитело к сортилину снижает клеточные уровни сортилина и повышает клеточные уровни програнулина; и/или (g) антитело к сортилину увеличивает эффективную концентрацию програнулина.

[0332] В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу к сортилину, причем антитело к сортилину снижает уровни сортилина на клеточной поверхности, повышает внеклеточные уровни програнулина, ингибирует взаимодействие между сортилином и програнулином или любой их комбинацией.

[0333] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению (a) снижает уровни сортилина на клеточной поверхности с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая составляет менее 150 пМ, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (b) снижает уровни сортилина на клеточной поверхности более чем на около 50% при 1,25 нМ IgG, более чем на около 80% при 0,63 нМ IgG или более чем на около 69% при 150 нМ IgG по сравнению с контролем, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; увеличивает секрецию програнулина более чем в около 1,13 раза по сравнению с контролем при 0,63 нМ IgG или более чем в около 1,22 раза по сравнению с контролем при 50 нМ IgG, согласно измерению с помощью стандартного ELISA; блокирует связывание програнулина с сортилином с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая составляет менее 0,325 нМ, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (e) блокирует связывание програнулина с сортилином более чем на около 88% при 50 нМ IgG или более чем на около 27,5% при 150 нМ IgG по сравнению с контролем согласно измерению с помощью проточной цитометрии; или (f) любую их комбинацию.

[0334] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению (a) снижает уровни сортилина на клеточной поверхности с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая составляет менее 681 пМ, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (b) снижает уровни сортилина на клеточной поверхности более чем на около 40% при 1,25 нМ IgG, более чем на около 29% при 0,6 нМ IgG или более чем на около 62% при 150 нМ IgG по сравнению с контролем, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (c) увеличивает секрецию програнулина более чем в около 1,11 раза по сравнению с контролем при 0,63 нМ IgG или более чем в около 1,75 раза по сравнению с контролем при 50 нМ IgG, согласно измерению с помощью стандартного ELISA; (d) блокирует связывание програнулина с сортилином с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая составляет менее 0,751 нМ, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (e) блокирует связывание програнулина с сортилином более чем на около 90% при 50 нМ IgG или более чем на около 95% при 150 нМ IgG по сравнению с контролем согласно

измерению с помощью проточной цитометрии; или (f) любую их комбинацию.

Снижающиеся уровни сортилина

[0335] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению связываются с белком сортилином по настоящему изобретению, экспрессируемым на поверхности клетки, и модулируют (например, индуцируют или ингибируют) одну или более активностей сортилина по настоящему изобретению после связывания с экспрессируемым на поверхности белком сортилином.

[0336] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают клеточные уровни сортилина *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению могут снижать клеточные уровни сортилина *in vivo* (например, в головном мозге и/или периферических органах индивидуума). В некоторых вариантах осуществления снижение клеточных уровней сортилина включает снижение уровней сортилина на клеточной поверхности. В контексте данного документа антитело к сортилину снижает уровень сортилина на клеточной поверхности, если оно индуцирует снижение при насыщающих концентрациях антитела (*например*, 0,6 нМ, 0,63 нМ, 1,25 нМ, 50 нМ или 150 нМ) и/или по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60) в уровнях сортилина на клеточной поверхности, измеренных с помощью любого клеточного анализа *in vitro* или подходящей модели *in vivo*, описанной в данном документе или известной в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления снижение клеточных уровней сортилина включает снижение внутриклеточных уровней сортилина. Как предусмотрено в данном документе, антитело к сортилину снижает внутриклеточные уровни сортилина, если оно индуцирует снижение при насыщающих концентрациях антитела и/или по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60) во внутриклеточных уровнях сортилина, измеренных с помощью любого клеточного анализа *in vitro* или подходящей модели *in vivo*, описанной в данном документе или известной в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления снижение клеточных уровней сортилина включает снижение общих уровней сортилина. Как предусмотрено в данном документе, антитело к сортилину снижает общий уровень сортилина, если оно индуцирует снижение при насыщающих концентрациях антитела и/или по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60) в общих уровнях сортилина, измеренных с помощью любого клеточного анализа *in vitro* или подходящей модели *in vivo*, описанной в данном документе или известной в данной области техники.

[0337] В контексте данного документа уровни сортилина могут относиться к уровням экспрессии гена, кодирующего сортилин; уровням экспрессии одного или более транскриптов, кодирующих сортилин; уровням экспрессии белка сортилин; и/или к

количеству белка сортилин, присутствующего в клетках и/или на поверхности клетки. Для определения уровней сортилина можно использовать любые известные в данной области способы измерения уровней экспрессии, транскрипции, трансляции гена и/или содержания или локализации белка.

[0338] Клеточные уровни сортилина могут относиться, без ограничения, к уровням сортилина на клеточной поверхности, внутриклеточным уровням сортилина и общим уровням сортилина. В некоторых вариантах осуществления снижение клеточных уровней сортилина включает снижение уровней сортилина на клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению, которые снижают клеточные уровни сортилина (*например*, уровни сортилина на клеточной поверхности), обладают одной или более из следующих характеристик: (1) ингибируют или снижают одну или более активностей сортилина; (2) способность ингибировать или снижать связывание сортилина с одним или более его лигандами; (3) способность снижать экспрессию сортилина в клетках, экспрессирующих сортилин; (4) способность взаимодействовать, связываться или распознавать белок сортилин; (5) способность специфически взаимодействовать или связываться с белком сортилином; и (6) способность лечить, ослаблять или предотвращать любой аспект заболевания или нарушения, описанного или предусмотренного в данном документе.

[0339] В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по настоящему изобретению индуцирует подавление экспрессии сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по настоящему изобретению индуцирует расщепление сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по настоящему изобретению индуцирует интернализацию сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению индуцирует шеддинг сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению индуцирует деградацию сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению индуцирует десенсибилизацию сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению действует как миметик лиганда для временной активации сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по настоящему изобретению действует как миметик лиганда и временно активирует сортилин перед тем, как вызвать снижение клеточных уровней сортилина и/или ингибирование взаимодействия (*например*, связывания) между сортилином и одним или более лигандами сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению действует как миметик лиганда и временно активирует сортилин перед тем, как вызвать деградацию сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению действует как миметик лиганда и временно активирует сортилин перед тем, как индуцировать расщепление сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по

данному изобретению действует как миметик лиганда и временно активирует сортилин перед тем, как вызвать интернализацию сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению действует как миметик лиганда и временно активирует сортилин перед тем, как вызвать шеддинг сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению действует как миметик лиганда и временно активирует сортилин перед тем, как вызвать подавление экспрессии сортилина. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело к сортилину по данному изобретению действует как миметик лиганда и временно активирует сортилин перед тем, как вызвать десенсбилизацию сортилина.

[0340] В определенных вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению могут снижать клеточные уровни сортилина (*например*, уровни сортилина на клеточной поверхности, внутриклеточные уровни сортилина и/или общие уровни сортилина) путем индукции деградации сортилина. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению индуцируют деградацию сортилина.

[0341] Антитела к сортилину по настоящему изобретению могут снижать клеточные уровни (*например*, уровни на клеточной поверхности) сортилина при полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) (*например*, при измерении *in vitro*) в пикомолярном диапазоне. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет менее около 680,9 пМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет от около 72,58 пМ до около 680,9 нМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет от около 103,6 пМ до около 680,9 нМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет менее около 600 пМ, 500 пМ, 400 пМ, 300 пМ, 200 пМ, 100 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 1 пМ или 0,5 пМ.

[0342] В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела меньше около или равно около 675 пМ, 650 пМ, 625 пМ, 600 пМ, 575 пМ, 550 пМ, 525 пМ, 500 пМ, 475 пМ, 450 пМ, 425 пМ, 400 пМ, 375 пМ, 350 пМ, 325 пМ, 300 пМ, 275 пМ, 250 пМ, 225 пМ, 200 пМ, 175 пМ, 150 пМ, 125 пМ, 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ, 1 пМ или 0.5 пМ.

[0343] В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет менее около 680,9 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела больше около или равно около 0,1 пМ, 0,5 пМ, 1 пМ, 10 пМ, 20 пМ, 30 пМ, 40 пМ, 50 пМ, 60 пМ, 70 пМ, 80 пМ, 90 пМ, 100 пМ, 125 пМ, 150 пМ, 175 пМ, 200 пМ, 225 пМ, 250 пМ, 275 пМ, 300 пМ, 325 пМ, 350 пМ, 375 пМ, 400 пМ, 425 пМ, 450 пМ, 475 пМ, 500 пМ, 525 пМ, 550 пМ, 575 пМ, 600 пМ, 625 пМ, 650 пМ, 675 пМ. То есть EC_{50} антитела может находиться в любом диапазоне, имеющем верхний предел около 675 пМ, 650 нМ, 650 пМ, 625 пМ, 600 пМ, 575 пМ, 550 пМ, 525 пМ, 500 пМ, 475 пМ, 450 пМ, 425 пМ, 400 пМ, 375 пМ, 350 пМ, 325 пМ, 300 пМ, 275 пМ, 250 пМ, 225 пМ, 200 пМ, 175 пМ, 150 пМ, 125 пМ, 100 пМ, 90 пМ, 80

пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 1 пМ или 0,5 пМ и независимо выбранный нижний предел около 0,1 пМ, 0,5 пМ, 1 пМ, 10 пМ, 20 пМ, 30 пМ, 40 пМ, 50 пМ, 60 пМ, 70 пМ, 80 пМ, 90 пМ, 100 пМ, 125 пМ, 150 пМ, 175 пМ, 200 пМ, 225 пМ, 250 пМ, 275 пМ, 300 пМ, 325 пМ, 350 пМ, 375 пМ, 400 пМ, 425 пМ, 450 пМ, 475 пМ, 500 пМ, 525 пМ, 550 пМ, 575 пМ, 600 пМ, 625 пМ, 650 пМ или 675 пМ, где нижний предел составляет меньше верхнего предела. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет любое из значений около 1 пМ, 2 пМ, 3 пМ, 4 пМ, 5 пМ, 6 пМ, 7 пМ, 8 пМ, 9 пМ, 10 пМ, 15 пМ, 20 пМ, 25 пМ, 30 пМ, 35 пМ, 40 пМ, 45 пМ, 50 пМ, 55 пМ, 60 пМ, 65 пМ, 70 пМ, 75 пМ, 80 пМ, 85 пМ, 90 пМ, 95 пМ, 100 пМ, 105 пМ, 110 пМ, 115 пМ, 120 пМ, 125 пМ, 130 пМ, 135 пМ, 140 пМ, 145 пМ, 150 пМ, 155 пМ, 160 пМ, 165 пМ, 170 пМ, 175 пМ, 180 пМ, 185 пМ, 190 пМ, 195 пМ или 200 пМ.

[0344] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению снижает уровень сортилина на клеточной поверхности с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая составляет менее 150 пМ согласно измерению с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела к сортилину по настоящему изобретению составляет около 103,6 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела к сортилину по настоящему изобретению составляет около 72,58 пМ.

[0345] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению снижает уровни сортилина на клеточной поверхности более чем на около 40% при 1,25 нМ IgG или более чем на около 80% при 0,63 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению снижает уровни сортилина на клеточной поверхности на около 60,92% при 1,25 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению снижает уровни сортилина на клеточной поверхности на около 69,3% при 150 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению снижает уровни сортилина на клеточной поверхности на около 70,3% при 150 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии.

[0346] В данной области известны различные способы измерения значений EC_{50} антител, включая, например, проточную цитометрию. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют *in vitro* с использованием клеток, сконструированных для экспрессии сортилина человека. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 4°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 35°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 37°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} определяют с использованием моновалентного антитела (например Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. В некоторых

вариантах осуществления EC_{50} определяют с использованием антител, содержащих константные области, демонстрирующие усиленное связывание с рецептором Fc. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} определяют с использованием антител, содержащих константные области, демонстрирующие пониженное связывание с рецептором Fc.

[0347] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению обладают более высокой активностью в снижении уровней сортилина на клеточной поверхности по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают клеточные уровни (*например*, уровни на клеточной поверхности) сортилина с более низкой EC_{50} (*например*, при измерении *in vitro*), чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают клеточные уровни (*например*, уровни на клеточной поверхности) сортилина с EC_{50} , которая по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или по меньшей мере на около 99% ниже чем EC_{50} контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают клеточные уровни (*например*, уровни на клеточной поверхности) сортилина со значением EC_{50} , которое по меньшей мере в около 1 раз, по меньшей мере в около 1,1 раз, по меньшей мере в около 1,5 раз, по меньшей мере в около 2 раз, по меньшей мере в около 3 раз, по меньшей мере в около 4 раз, по меньшей мере в около 5 раз, по меньшей мере в около 6 раз, по меньшей мере в около 7 раз, по меньшей мере в около 8 раз, по меньшей мере в около 9 раз, по меньшей мере в около 10 раз, по меньшей мере в около 12,5 раз, по меньшей мере в около 15 раз, по меньшей мере в около 17,5 раз, по меньшей мере в около 20 раз, по меньшей мере в около 22,5 раз, по меньшей мере в около 25 раз, по меньшей мере в около 27,5 раз, по меньшей мере в около 30 раз, по меньшей мере в около 50 раз или по меньшей мере в около 100 раз ниже, чем EC_{50} контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60).

[0348] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему

изобретению имеют EC_{50} , которая по меньшей мере в 1,5 раза ниже, чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют EC_{50} , которая по меньшей мере в 1,1 раза ниже, чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60).

[0349] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению (a) снижает уровни сортилина на клеточной поверхности с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая составляет менее 681 пМ, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (b) снижает уровни сортилина на клеточной поверхности более чем на около 40% при 1,25 нМ IgG, более чем на около 29% при 0,6 нМ IgG или более чем на около 62% при 150 нМ IgG по сравнению с контролем, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (c) увеличивает секрецию програнулина более чем в около 1,11 раза по сравнению с контролем при 0,63 нМ IgG или более чем в около 1,75 раза по сравнению с контролем при 50 нМ IgG, согласно измерению с помощью стандартного ELISA; (d) блокирует связывание програнулина с сортилином с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}), которая составляет менее 0,751 нМ, согласно измерению с помощью проточной цитометрии; (e) блокирует связывание програнулина с сортилином более чем на около 90% при 50 нМ IgG или более чем на около 95% при 150 нМ IgG по сравнению с контролем согласно измерению с помощью проточной цитометрии; или (f) любую их комбинацию.

Возрастающие уровни програнулина

[0350] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают внеклеточные уровни програнулина *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению могут повышать клеточные уровни програнулина или *in vivo* (*например*, в головном мозге, крови и/или периферических органах индивидуума). В контексте данного документа антитело к сортилину повышает внеклеточные уровни програнулина, если оно индуцирует повышение при насыщающих концентрациях антитела (*например*, 0,6 нМ, 0,63 нМ, 1,25 нМ, 50 нМ или 150 нМ) и/или по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60) во внеклеточных уровнях програнулина, измеренных с помощью любых клеточных анализов *in vitro* или анализов тканей (таких как ткани головного мозга), описанных в данном документе или известных в данной области техники. Как предусмотрено в данном документе, антитело к сортилину повышает клеточные уровни програнулина, если оно индуцирует повышение при насыщающих концентрациях антитела (*например*, 0,6 нМ, 0,63 нМ, 1,25 нМ, 50 нМ или 150 нМ) и/или по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область

легкой цепи, соответствующие S-60) в клеточных уровнях програнулина, измеренных с помощью любых клеточных анализов *in vitro* или анализах на основе тканей (таких как ткани головного мозга), описанных в данном документе или известных в данной области техники.

[0351] В контексте данного документа уровни програнулина могут относиться к уровням экспрессии гена, кодирующего програнулин; уровням экспрессии одного или более транскриптов, кодирующих програнулин; уровням экспрессии белка програнулина; и/или количеству белка програнулина, секретлируемого из клеток и/или присутствующего внутри клеток. Для определения уровней програнулина можно использовать любые известные в данной области способы измерения уровней экспрессии, транскрипции, трансляции генов, содержания белка, секреции белка и/или локализации белка.

[0352] В контексте данного документа уровни програнулина могут относиться, без ограничения, к внеклеточным уровням програнулина, внутриклеточным уровням програнулина и общим уровням програнулина. В некоторых вариантах осуществления повышение уровней програнулина включает повышение внеклеточных уровней програнулина.

[0353] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению увеличивает секрецию програнулина более чем в около 1,11 раза по сравнению с контролем при 0,63 нМ IgG согласно измерению с помощью стандартного ELISA. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению увеличивает секрецию програнулина в около 1,42 раза по сравнению с контролем при 0,63 нМ IgG согласно измерению с помощью стандартного ELISA. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению увеличивает секрецию програнулина более чем в около 1,75 раза по сравнению с контролем при 50 нМ IgG согласно измерению с помощью стандартного ELISA. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению увеличивает секрецию програнулина в около 1,97 раза по сравнению с контролем при 50 нМ IgG согласно измерению с помощью стандартного ELISA. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению увеличивает секрецию програнулина в около 2,29 раза по сравнению с контролем при 50 нМ IgG согласно измерению с помощью стандартного ELISA.

[0354] В данной области известны различные способы измерения секреции програнулина, в том числе, например, с помощью ELISA. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют *in vitro* с использованием клеток, экспрессирующих сортилин человека. В некоторых вариантах осуществления секрецию програнулина определяют с использованием моновалентного антитела (*например*, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. В некоторых вариантах осуществления секрецию програнулина определяют с использованием антител, содержащих константные области, демонстрирующие усиленное связывание с рецептором Fc. В некоторых вариантах осуществления секрецию програнулина

определяют с использованием антител, содержащих константные области, демонстрирующие пониженное связывание с рецептором Fc.

[0355] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению обладают более высокой активностью в повышении уровней програнулина по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают уровни (*например*, внеклеточные уровни) програнулина с более низкой EC₅₀ (*например*, при измерении *in vitro*), чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают уровни (*например*, внеклеточные уровни) програнулина по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или по меньшей мере на около 99%, чем контрольное антитело (*например*, антитело к сортилину, имеющее переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают уровни (*например*, внеклеточные уровни) програнулина в около 1,1 раз, по меньшей мере в около 1,5 раза, по меньшей мере в около 2 раза, по меньшей мере в около 3 раза, по меньшей мере в около 4 раза, по меньшей мере в около 5 раз, по меньшей мере в около 6 раз, по меньшей мере в около 7 раз, по меньшей мере в около 8 раз, по меньшей мере в около 9 раз, по меньшей мере в около 10 раз, по меньшей мере в около 12,5 раз, по меньшей мере в около 15 раз, по меньшей мере в около 17,5 раз, по меньшей мере в около 20 раз, по меньшей мере в около 22,5 раз, по меньшей мере в около 25 раз, по меньшей мере в около 27,5 раз, по меньшей мере в около 30 раз, по меньшей мере в около 50 раз или по меньшей мере в около 100 раз выше, чем контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60).

[0356] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают уровни програнулина в около 1,1 раза по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают уровень програнулина в около 1,3 раза по сравнению с контрольным

антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60).

[0357] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают эффективную концентрацию програнулина. Эффективная концентрация програнулина относится к концентрации програнулина в плазме или спинномозговой жидкости. В некоторых вариантах осуществления увеличение эффективной концентрации програнулина представляет собой увеличение более чем в 1,5 раза. В некоторых вариантах эффективная концентрация програнулина повышается в течение 7-28 дней.

Уменьшение взаимодействия между сортилином и програнулином

[0358] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению повышают уровни програнулина и/или снижают уровни сортилина в клетках, блокируя (*например*, ингибируя) взаимодействие (*например*, связывание) между сортилином и програнулином. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению блокируют взаимодействие (*например*, связывание) между сортилином и програнулином. В данном контексте антитело к сортилину блокирует взаимодействие (*например*, связывание) между сортилином и програнулином, если оно снижает связывание програнулина с сортилином по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60) при насыщающих концентрациях антитела (*например*, 0,6 нМ, 0,63 нМ, 1,25 нМ, 50 нМ или 150 нМ) в любом анализе *in vitro* или анализе клеточной культуры, описанном в данном документе или известном в данной области техники.

[0359] Антитела к сортилину по настоящему изобретению могут снижать связывание програнулина с сортилином при полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) (*например*, при измерении *in vitro*) в пиколярном диапазоне. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет менее около 2,2 нМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела к сортилину по настоящему изобретению составляет менее около 1,22 нМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет менее около 751 пМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет от около 325 пМ до около 751 нМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет от около 405 пМ до около 751 нМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет от около 588 пМ до около 751 нМ. В определенных вариантах осуществления EC_{50} антитела составляет менее около 2,2 нМ, 2,1 нМ, 2,0 нМ, 1,9 нМ, 1,8 нМ, 1,7 нМ, 1,6 нМ, 1,5 нМ, 1,4 нМ, 1,3 нМ, 1,2 нМ, 1,1 нМ, 1,0 нМ, 900 пМ, 800 пМ, 700 пМ, 600 пМ, 500 пМ, 400 пМ, 300 пМ, 200 пМ, 100 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 1 пМ или 0,5 пМ.

[0360] В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела для снижения связывания програнулина с сортилином меньше или равно около 2,2 нМ, 2,1 нМ, 2,0 нМ, 1,9 нМ, 1,8 нМ, 1,7 нМ, 1,6 нМ, 1,5 нМ, 1,4 нМ, 1,3 нМ, 1,2 нМ, 1,1 нМ, 1,0 нМ, 900 пМ,

800 пМ, 700 пМ, 600 пМ, 500 пМ, 475 пМ, 450 пМ, 425 пМ, 400 пМ, 375 пМ, 350 пМ, 325 пМ, 300 пМ, 275 пМ, 250 пМ, 225 пМ, 200 пМ, 175 пМ, 150 пМ, 125 пМ, 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ, 1 пМ или 0,5 пМ.

[0361] В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела к сортилину по настоящему изобретению составляет около 1,22 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела к сортилину по настоящему изобретению составляет около 588 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела к сортилину по настоящему изобретению составляет около 405 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} антитела к сортилину по настоящему изобретению составляет около 325 пМ.

[0362] В данной области известны различные способы измерения значений EC_{50} антител, включая, например, проточную цитометрию. В некоторых вариантах осуществления изобретения EC_{50} для снижения связывания програнулина с сортилином измеряют *in vitro* с использованием клеток, экспрессирующих сортилин человека. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 4°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 35°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} измеряют при температуре приблизительно 37°C. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} для снижения связывания програнулина с сортилином определяют с использованием моновалентного антитела (*например* Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} определяют с использованием антител, содержащих константные области, демонстрирующие усиленное связывание с рецептором Fc. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} для снижения связывания програнулина с сортилином определяют с использованием антител, содержащих константные области, демонстрирующие пониженное связывание с рецептором Fc.

[0363] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению обладают более высокой активностью в снижении связывания програнулина с сортилином по сравнению с контрольным антителом (*например*, антителом к сортилину, имеющим переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают связывание програнулина с сортилином с более низкой EC_{50} (*например*, при измерении *in vitro*), чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают связывание програнулина с сортилином с EC_{50} , которая по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по

меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или по меньшей мере на около 99% ниже чем EC_{50} контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению снижают связывание програнулина с сортилином со значением EC_{50} , которое по меньшей мере в около 1 раз, по меньшей мере в около 1,1 раза, по меньшей мере в около 1,5 раза, по меньшей мере в около 2 раза, по меньшей мере в около 3 раза, по меньшей мере в около 4 раза, по меньшей мере в около 5 раз, по меньшей мере в около 6 раз, по меньшей мере в около 7 раз, по меньшей мере в около 8 раз, по меньшей мере в около 9 раз, по меньшей мере в около 10 раз, по меньшей мере в около 12,5 раз, по меньшей мере в около 15 раз, по меньшей мере в около 17,5 раз, по меньшей мере в около 20 раз, по меньшей мере в около 22,5 раз, по меньшей мере в около 25 раз, по меньшей мере в около 27,5 раз, по меньшей мере в около 30 раз, по меньшей мере в около 50 раз или по меньшей мере в около 100 раз ниже, чем EC_{50} контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60).

[0364] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют EC_{50} , которая по меньшей мере в 1,3 раза ниже, чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют EC_{50} , которая по меньшей мере в 1,8 раза ниже, чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют EC_{50} , которая по меньшей мере в 1,9 раза ниже, чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60). В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют EC_{50} , которая по меньшей мере в 2,3 раза ниже, чем у контрольного антитела (*например*, антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60).

[0365] Для измерения ингибирования или снижения взаимодействия (*например*, связывания) между сортилином и одним или более лигандами сортилина можно использовать любые клеточные анализы *in vitro* или подходящую модель *in vivo*, описанную в *данном документе* или известную в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению ингибируют или уменьшают взаимодействие (*например*, связывание) между сортилином и одним или

более лигандами сортилина путем снижения экспрессии сортилина (*например*, путем снижения уровня сортилина на клеточной поверхности). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела к сортилину по настоящему раскрытию ингибируют или снижают взаимодействие (*например*, связывание) между сортилином и одним или более лигандами сортилина по меньшей мере на 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или более при насыщающих концентрациях антител с использованием любого анализа *in vitro* или анализа культуры клеток, описанного в данном документе или известного в данной области техники.

[0366] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению блокирует связывание програнулина с сортилином более чем на около 90% при 50 нМ IgG или более чем на около 96% при 150 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению блокирует связывание програнулина с сортилином на около 90,74% при 50 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению блокирует связывание програнулина с сортилином на около 96,5% при 150 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению блокирует связывание програнулина с сортилином на около 96,9% при 150 нМ IgG согласно измерению с помощью проточной цитометрии.

Снижение экспрессии провоспалительных медиаторов

[0367] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по данному изобретению могут снижать экспрессию провоспалительных медиаторов после связывания с белком сортилином, экспрессируемым в клетке.

[0368] В контексте данного документа провоспалительные медиаторы представляют собой белки, участвующие прямо или косвенно (*например*, посредством провоспалительных сигнальных путей) в механизме, который индуцирует, активирует, способствует или иным образом снижает воспалительный ответ. Можно использовать любой метод, известный в данной области техники, для идентификации и характеристики провоспалительных медиаторов.

[0369] Примеры провоспалительных медиаторов включают, без ограничения, цитокины, такие как интерфероны типа I и II, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , IL-8, CRP, члены семейства IL-20, IL-33, LIF, OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 и CRP. Дополнительные примеры провоспалительных медиаторов включают, без ограничения, хемокины, такие как CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4 и CCL5.

[0370] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению могут снижать функциональную экспрессию и/или секрецию провоспалительных медиаторов, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4 и CCL5. В определенных вариантах осуществления сниженная экспрессия противовоспалительных медиаторов происходит в макрофагах, дендритных клетках, моноцитах, остеокластах, клетках Лангерганса кожи, клетках Купфера, Т-клетках и/или клетках микроглии. Сниженная экспрессия может включать, без ограничения, снижение экспрессии генов, снижение транскрипционной экспрессии или снижение экспрессии белка. Можно использовать любой известный в данной области техники метод определения экспрессии гена, транскрипта (*например*, мРНК) и/или белка. *Например*, анализ нозерн-блот можно использовать для определения уровней экспрессии генов противовоспалительных медиаторов, ОТ-ПЦР можно использовать для определения уровня транскрипции противовоспалительных медиаторов, а анализ вестерн-блот можно использовать для определения уровней белка противовоспалительных медиаторов.

[0371] В контексте данного документа провоспалительный медиатор может иметь сниженную экспрессию, если его экспрессия в одной или более клетках субъекта, получившего лечение агентом сортилином, таким как антитело-агонист к сортилину по данному изобретению, больше, чем экспрессия того же провоспалительного медиатора, экспрессируемого в одной или более клетках соответствующего субъекта, который не получал лечение антителом-агонистом к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по данному изобретению может снижать экспрессию провоспалительного медиатора в одной или более клетках субъекта, *например*, на 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%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190% или по меньшей мере 200% по сравнению с экспрессией провоспалительного медиатора в одной или более клетках соответствующего субъекта, который не получает лечение антителом к сортилину. В других вариантах осуществления антитело к сортилину может модулировать снижать провоспалительного медиатора в одной или более клетках субъекта, например, в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раза, по меньшей мере 5,5 раза, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раза, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раза, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раза, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раза или по меньшей мере 10 раз по сравнению с экспрессией провоспалительного медиатора в одной или более клетках соответствующего субъекта, который не получает лечение антителом к сортилину.

[0372] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов осуществления может иметь любой из признаков, по отдельности или в комбинации, как описано в разделах 1-7 ниже:

(1) Аффинность связывания антитела к сортилину

[0373] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител, антитело имеет константу диссоциации (K_d), равную < 1 мкМ, < 100 нМ, < 10 нМ, < 1 нМ, $< 0,1$ нМ, $< 0,01$ нМ или $< 0,001$ нМ (*например*, 10^{-8} М или менее, *например*, от 10^{-8} М до 10^{-13} М, *например*, от 10^{-9} М до 10^{-13} М).

[0374] Антитела к сортилину по настоящему изобретению могут иметь наномолярную или даже пикомолярную аффинность к целевому антигену (*например*, сортилину человека или сортилину млекопитающих). В определенных вариантах осуществления аффинность связывания антитела к сортилину по настоящему изобретению с антигеном-мишенью (*например*, сортилином человека или сортилином млекопитающего) измеряется константой диссоциации K_D . Константы диссоциации можно определить с помощью любого аналитического метода, включая любой биохимический или биофизический метод, такой как флуоресцентно-активированная сортировка клеток (FACS), проточная цитометрия, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), поверхностный плазмонный резонанс (SPR), биослойная

интерферометрия (см., например, Octet System от ForteBio), обнаружение мезошкалы (см., например, MSD-SET), изотермическая титрационная калориметрия (ИТК), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), круговой дихроизм (КД), анализ с остановленным потоком и колориметрический или флуоресцентный анализ плавления белков; или анализ связывания клеток. В некоторых вариантах осуществления K_D сортилина определяют при температуре около 25°C. В некоторых вариантах осуществления константа диссоциации (K_D) может быть измерена при температуре 4°C или комнатной температуре с применением, например, FACS или анализа методом биослойной интерферометрии.

[0375] В некоторых вариантах осуществления K_D сортилина определяют при температуре около 4 °C. В некоторых вариантах осуществления K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. В некоторых вариантах осуществления K_D определяют с использованием двухвалентного антитела и мономерного рекомбинантного белка сортилин.

[0376] В определенных вариантах осуществления K_D антитела к сортилину по настоящему изобретению в отношении сортилина человека, сортилина млекопитающего или и того, и другого, измеряют с помощью FACS, как описано в данном документе. В определенных вариантах осуществления K_D антитела к сортилину по настоящему изобретению в отношении сортилина человека, сортилина млекопитающего или и того, и другого, измеряют с помощью биослойной интерферометрии, как описано в данном документе.

[0377] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину имеет константу диссоциации (K_D) в отношении человеческого сортилина, которая до 2,5 раз ниже, чем у антитела к сортилину, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 56 и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 79, где K_D определяют с помощью FACS. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину имеет константу диссоциации (K_D) в отношении сортилина человека, которая находится в диапазоне от около 1,10E-8 М до около 4,68E-10 М, где K_D определяют с помощью FACS, или от около 270 до около 2910 пМ, где K_D определяют посредством биослойной интерферометрии.

[0378] В определенных вариантах осуществления K_D антитела к сортилину по настоящему изобретению в отношении сортилина человека, сортилина млекопитающего или и того, и другого может составлять менее 100 нМ, менее 90 нМ, менее 80 нМ, менее 70 нМ, менее 60 нМ, менее 50 нМ, менее 40 нМ, менее 30 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 9 нМ, менее 8 нМ, менее 7 нМ, менее 6 нМ, менее 5 нМ, менее 4 нМ, менее 3 нМ, менее 2 нМ, менее 1 нМ, менее 0,5 нМ, менее 0,1 нМ, менее 0,09 нМ, менее 0,08 нМ, менее 0,07 нМ, менее 0,06 нМ, менее 0,05 нМ, менее 0,04 нМ, менее 0,03 нМ, менее 0,02 нМ, менее 0,01 нМ, менее 0,009 нМ, менее 0,008 нМ, менее 0,007 нМ, менее 0,006 нМ, менее 0,005 нМ, менее 0,004 нМ, менее 0,003 нМ, менее 0,002 нМ, менее 0,001 нМ или

менее 0,001 нМ.

[0379] Константы диссоциации (K_D) антител к сортилину в отношении сортилина человека, сортилина млекопитающих или и того, и другого могут составлять менее 10 нМ, менее 9,5 нМ, менее 9 нМ, менее 8,5 нМ, менее 8 нМ, менее 7,5 нМ, менее 7 нМ, менее 6,9 нМ, менее 6,8 нМ, менее 6,7 нМ, менее 6,6 нМ, менее 6,5 нМ, менее 6,4 нМ, менее 6,3 нМ, менее 6,2 нМ, менее 6,1 нМ, менее 6 нМ, менее 5,5 нМ, менее 5 нМ, менее 4,5 нМ, менее 4 нМ, менее 3,5 нМ, менее 3 нМ, менее 2,5 нМ, менее 2 нМ, менее 1,5 нМ, менее 1 нМ, менее 0,95 нМ, менее 0,9 нМ, менее 0,89 нМ, менее 0,88 нМ, менее 0,87 нМ, менее 0,86 нМ, менее 0,85 нМ, менее 0,84 нМ, менее 0,83 нМ, менее 0,82 нМ, менее 0,81 нМ, менее 0,8 нМ, менее 0,75 нМ, менее 0,7 нМ, менее 0,65 нМ, менее 0,64 нМ, менее 0,63 нМ, менее 0,62 нМ, менее 0,61 нМ, менее 0,6 нМ, менее 0,55 нМ, менее 0,5 нМ, менее 0,45 нМ, менее 0,4 нМ, менее 0,35 нМ, менее 0,3 нМ, менее 0,29 нМ, менее 0,28 нМ, менее 0,27 нМ, менее 0,26 нМ, менее 0,25 нМ, менее 0,24 нМ, менее 0,23 нМ, менее 0,22 нМ, менее 0,21 нМ, менее 0,2 нМ, менее 0,15 нМ, менее 0,1 нМ, менее 0,09 нМ, менее 0,08 нМ, менее 0,07 нМ, менее 0,06 нМ, менее 0,05 нМ, менее 0,04 нМ, менее 0,03 нМ, менее 0,02 нМ, менее 0,01 нМ, менее 0,009 нМ, менее 0,008 нМ, менее 0,007 нМ, менее 0,006 нМ, менее 0,005 нМ, менее 0,004 нМ, менее 0,003 нМ, менее 0,002 нМ или менее 0,001 нМ.

[0380] В определенных вариантах осуществления константа диссоциации (K_D) антитела к сортилину составляет от около 0,560 нМ до около 1,63 нМ, например, когда K_D определяют с помощью FACS. В определенных вариантах осуществления константа диссоциации (K_D) антитела к сортилину составляет от около 0,270 нМ до около 2,910 нМ, например, когда K_D определяют с помощью биослойной интерферометрии. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет константу диссоциации (K_D) в отношении сортилина человека, сортилина мыши или и того, и другого, которая находится в диапазоне от около 0,36 нМ до около 0,43 нМ или менее 1,02 нМ. В некоторых вариантах осуществления константа диссоциации составляет менее 1,02 нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека 0,560 нМ или менее.

[0381] В одном конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека около 0,560 нМ. В одном конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека около 0,423 нМ. В одном конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека около 0,365 нМ. В одном конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека около 0,344 нМ. В одном конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека около 0,298 нМ. В одном конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека около 0,270 нМ. В другом конкретном

варианте осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеет константу диссоциации сортилина человека около 0,260 нМ.

[0382] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют более низкую константа диссоциации (K_D) сортилина, чем контрольное антитело к сортилину (*например*, контрольного е антитело к сортилину, содержащее переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют K_D в отношении мишени (*например*, сортилина человека), которая по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или по меньшей мере на около 99% ниже чем K_D контрольного антитела к сортилину в отношении мишени (*например*, контрольного антитела к сортилину, содержащего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему раскрытию имеют K_D в отношении мишени (*например*, сортилина человека), которая по меньшей мере в около 1 раз, по меньшей мере в около 1,1 раза, по меньшей мере в около 1,5 раза, по меньшей мере в около 2 раза, по меньшей мере в около 3 раза, по меньшей мере в около 4 раза, по меньшей мере в около 5 раз, по меньшей мере в около 6 раз, по меньшей мере в около 7 раз, по меньшей мере в около 8 раз, по меньшей мере в около 9 раз, по меньшей мере в около 10 раз, по меньшей мере в около 12,5 раза, по меньшей мере в около 15 раз, по меньшей мере в около 17,5 раза, по меньшей мере в около 20 раз, по меньшей мере в около 22,5 раза, по меньшей мере в около 25 раз, по меньшей мере в около 27,5 раз, по меньшей мере в около 30 раз, по меньшей мере в около 50 раз, по меньшей мере в около 100 раз, по меньшей мере в около 200 раз, по меньшей мере в около 300 раз, по меньшей мере в около 400 раз, по меньшей мере в около 500 раз, по меньшей мере в около 600 раз, по меньшей мере в около 700 раз, по меньшей мере в около 800 раз, по меньшей мере в около 900 раз или по меньшей мере в около 1000 раз ниже, чем K_D контрольного антитела к сортилину в отношении мишени (*например*, контрольного антитела к сортилину, включающего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60.

[0383] В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют K_D сортилина человека, которая по меньшей мере в 100 раз ниже, чем у антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют K_D сортилина человека, которая

по меньшей мере в 50 раз ниже, чем у антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют K_D сортилина человека, которая по меньшей мере в 10 раз ниже, чем у антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют K_D сортилина человека, которая по меньшей мере в 5 раз ниже, чем у антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В некоторых вариантах осуществления антитела к сортилину по настоящему изобретению имеют K_D сортилина человека, которая по меньшей мере в 2 раз ниже, чем у антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60.

[0384] В конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет K_D сортилина человека, которая в около 2,79 раз ниже, чем у антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60. В другом конкретном варианте осуществления антитело к сортилину по настоящему изобретению имеет K_D сортилина человека, которая в около 2,05 раз ниже, чем у антитела к сортилину, имеющего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, соответствующие S-60.

(2) Фрагменты антител

[0385] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело представляет собой фрагмент антитела. Фрагменты антител включают, без ограничения, фрагменты Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv и scFv, и другие фрагменты, описанные ниже. Обзор определенных фрагментов антител *смотрите* в публикации Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003). Обзор фрагментов scFv *смотрите, например*, в WO 93/16185; и патентах США № 5 571 894 и 5 587 458. Обсуждения фрагментов Fab и F(ab')₂, содержащих остатки эпитопа связывания рецептора реутилизации, и имеющих увеличенный период полужизни *in vivo*, см. в патенте США № 5869046.

[0386] Диатела представляют собой фрагменты антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, которые могут быть бивалентными или биспецифическими. См., например, EP404097; WO 1993/01161; Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003). Триатела и тетраатела также описаны в публикации Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003). Однодоменные антитела представляют собой фрагменты антител, содержащие весь или часть переменной области тяжелой цепи или весь или часть переменной области легкой цепи антитела. В определенных вариантах осуществления однодоменное антитело представляет собой однодоменное антитело человека (см., например, патент США № 6 248 516).

[0387] Фрагменты антител могут быть получены различными методами, включая, помимо прочего, протеолитическое расщепление интактного антитела, а также продукцию рекомбинантными клетками-хозяевами (*например, E. coli* или фагом), как описано в данном документе.

[0388] В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела используется в комбинации со вторым антителом к сортилину и/или с одним или более антителами, которые специфически связываются с вызывающим заболевание белком, выбранным из: бета-амилоида или его фрагментов, тау, IAPP, альфа-синуклеина, TDP-43, белка FUS, прионного белка, PrPSc, гентингина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, тельца Леви, предсердного натрийуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточной амилоида A, медины, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета 2 микроглобулина, гельсолина, кератоэпителина, цистатина, AL легкой цепи иммуноглобулина, белка S-IBM, продуктов трансляции, не связанных с ATG (RAN), пептидов с повторами диПептидов (DPR), пептидов с повторами глицин-аланин (GA), пептидов с повторами глицин-пролин (GP), пептидов с повторами глицин-аргинин (GR), пептидов с повторами пролин-аланин (PA), пептидов с повторами пролин-аргинин (PR) и любой их комбинации.

(3) Химерные и гуманизированные антитела

[0389] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело представляет собой химерное антитело. Определенные химерные антитела описаны, *например*, в патенте США № 4 816 567. В одном примере химерное антитело содержит нечеловеческую переменную область (*например*, переменную область, полученную от мыши, крысы, хомяка, кролика или отличного от человека примата, такого как обезьяна) и человеческую константную область. В другом примере химерное антитело представляет собой антитело с «переключенным классом», в котором класс или подкласс был изменен по сравнению с классом или подклассом родительского антитела. Химерные антитела включают их антигенсвязывающие фрагменты.

[0390] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело представляет собой гуманизированное антитело. Как правило, нечеловеческое антитело гуманизируют для снижения иммуногенности для человека, сохраняя при этом специфичность и аффинность родительского нечеловеческого антитела. В определенных вариантах осуществления гуманизированное антитело является по существу неиммуногенным для человека. В определенных вариантах осуществления гуманизированное антитело имеет по существу такую же аффинность к мишени, как и антитело другого вида, из которого получено гуманизированное антитело. *См., например*, патенты США № 5 530 101, 5 693 761; 5 693 762; и 5 585 089. В определенных вариантах осуществления идентифицируют аминокислоты переменного домена антитела, которые можно модифицировать без снижения нативной аффинности антигенсвязывающего домена при одновременном снижении его иммуногенности. *См.,*

например, патенты США № 5 766 886 и 5 869 619. Как правило, гуманизированное антитело содержит один или более переменных доменов, в которых HVR (или их части) получают из нечеловеческого антитела, а FR (или их части) получают из последовательностей антител человека. Гуманизированное антитело необязательно также будет содержать по меньшей мере часть человеческой константной области. В некоторых вариантах осуществления некоторые остатки FR в гуманизированном антителе замещены соответствующими остатками нечеловеческого антитела (*например*, антитела, из которого получены остатки HVR), например, для восстановления или улучшения специфичности или аффинности антитела.

[0391] Гуманизированные антитела и способы их получения рассмотрены, например, в публикации Almagro et al. *Front. Biosci.* 13:161 9-1633 (2008), и дополнительно описаны, *например*, в патентах США № 5821337, 7527791, 6982321 и 7087409. Каркасные области человека, которые можно использовать для гуманизации, включают, но не ограничиваются ими: каркасные области, выбранные с использованием метода «наилучшего соответствия» (*см.*, *например*, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); каркасные области, полученные из консенсусной последовательности человеческих антител определенной подгруппы переменных областей легкой или тяжелой цепи (*см.*, *например*, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); and Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993)); каркасные области взрослого человека (соматически мутированные) или каркасные области зародышевой линии человека (*см.*, *например*, Almagro and Fransson *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); и каркасные области, полученные из скрининга библиотек FR (*см.*, *например*, Vasa et al. *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) и Rosok et al. *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

(4) Человеческие антитела

[0392] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело представляет собой антитело человека. Человеческие антитела могут быть получены с помощью различных методов, известных в данной области. Человеческие антитела в целом описаны в публикации van Dijk et al. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001) и Lonberg *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

[0393] Человеческие антитела могут быть получены путем введения иммуногена трансгенному животному, которое было модифицировано для выработки интактных человеческих антител или интактных антител с человеческими переменными областями в ответ на антигенную стимуляцию. Можно сконструировать мышинные штаммы с дефицитом выработки антител, содержащие большие фрагменты локусов Ig человека, в расчете на то, что такие мыши будут вырабатывать человеческие антитела в отсутствие антител мыши. Большие фрагменты Ig человека могут сохранять большое разнообразие переменных генов, а также надлежащую регуляцию продукции и экспрессии антител. С учетом использованного мышинового механизма для диверсификации и селекции антител и отсутствия иммунологической толерантности к человеческим белкам, репертуар воспроизведенных человеческих антител в таких мышинных линиях может содержать

полностью человеческие антитела с высокой аффинностью к любому представляющему интерес антигену, включая человеческие антигены. Используя гибридную технологию, можно получить и отобрать антигенспецифические МАb человека с желаемой специфичностью. Определенные иллюстративные способы описаны в патенте США № 5 545 807, EP 546073 и EP 546073. См. также, например, патенты США №№ 6 075 181 и 6 150 584, в которых описана технология XENOMOUSE™; патент США № 5 770 429, в котором описана технология HUMAB®; патент США № 7 041 870, в котором описана технология K-M MOUSE®, и публикацию заявки на патент США № US 2007/0061900, в которой описана технология VELOCIMOUSE®. Человеческие переменные области из интактных антител, генерируемых такими животными, могут быть дополнительно модифицированы, *например*, путем объединения с другой человеческой константной областью.

[0394] Человеческие антитела также могут быть получены способами на основе гибридом. Описаны клеточные линии миеломы человека и гетеромиеломы мыши-человека для продуцирования моноклональных человеческих антител. (См., *например*, Kozbor J. Immunol. 133:3001 (1984) и Boerner et al. J. Immunol. 147:86 (1991)). Человеческие антитела, полученные с помощью технологии человеческой В-клеточной гибридомы, также описаны в Li et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006). Дополнительные способы включают способы, описанные, например, в патенте США № 7 189 826 (описывающем получение моноклональных человеческих антител класса IgM из клеточных линий гибридомы). Технология человеческой гибридомы (технология Trioma) также описана в публикации Vollmers et al. Histology and Histopathology 20(3) :927-937 (2005) и Vollmers et al. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 27(3):185-91 (2005). Человеческие антитела также могут быть получены путем выделения последовательностей переменных доменов клона Fv, выбранных из библиотек фагового дисплея человеческого происхождения. Затем такие последовательности переменных доменов можно комбинировать с желаемым человеческим константным доменом. Методики отбора человеческих антител из библиотек антител описаны ниже.

[0395] В некоторых вариантах осуществления любого из антител, представленных в данном документе, антитело представляет собой человеческое антитело, выделенное способами *in vitro* и/или скрининга комбинаторных библиотек для поиска антител с желаемой активностью или активностями. Подходящие примеры включают, без ограничения, фаговый дисплей (CAT, Morphosys, Duax, Biosite/Medarex, Xoma, Symphogen, Alexion (ранее Proliferon), Affimed), рибосомный дисплей (CAT), платформы на основе дрожжей (Adimab) и т.п. В определенных способах фагового дисплея репертуары генов VH и VL отдельно клонируют с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и случайным образом рекомбинируют в фаговых библиотеках, которые затем можно подвергать скринингу на наличие антигенсвязывающего фага, как описано в публикации Winter et al. Ann. Rev. Immunol. 12: 433-455 (1994). Например, в данной области известны различные способы создания библиотек фагового дисплея и скрининга

таких библиотек на наличие антител, обладающих желаемыми характеристиками связывания. *См. также* Sidhu et al. J. Mol. Biol. 338(2): 299-310, 2004; Lee et al. J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093, 2004; Fellouse Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004); и Lee et al. J. Immunol. Methods 284(-2):1 19-132 (2004). Фаг обычно отображает фрагменты антител либо в виде одноцепочечных фрагментов Fv (scFv), либо в виде фрагментов Fab. Библиотеки из иммунизированных источников обеспечивают высокоаффинные антитела к иммуногену без необходимости создания гибридом. В альтернативном варианте можно клонировать наивный репертуар (*например*, из человеческого), чтобы обеспечить единый источник человеческих антител к широкому диапазону несобственных, а также собственных антигенов без какой-либо иммунизации, как описано в публикации Griffiths et al. EMBO J. 12: 725-734 (1993). И наконец, наивные библиотеки также можно создавать синтетически, путем клонирования неперестроенных V-генных сегментов из стволовых клеток и применения ПЦР-праймеров, содержащих случайную последовательность, для кодирования высоковариабельных областей HVR3 и для осуществления перестройки *in vitro*, как описано в публикации Hoogenboom et al. J. Mol. Biol., 227: 381-388, 1992. Патентные публикации, в которых описаны библиотеки фагового дисплея человеческих антител, включают, например: патент США № 5 750 373 и публикации патентов США № 2007/0292936 и 2009/0002360. Антитела, выделенные из библиотек человеческих антител, в данном документе считаются человеческими антителами или фрагментами человеческих антител.

(5) Константные области, включая области Fc

[0396] В некоторых вариантах осуществления любого из антител, представленных в данном документе, антитело содержит Fc. В некоторых вариантах осуществления Fc представляет собой человеческий изотип IgG1, IgG2, IgG3 и/или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело относится к классу IgG, классу IgM или классу IgA.

[0397] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело имеет изотип IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область IgG2 человека. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG2 человека включает область Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело индуцирует одну или более активностей сортилина или независимо от связывания с рецептором Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело связывает ингибирующий рецептор Fc. В определенных вариантах осуществления ингибирующий рецептор Fc представляет собой ингибирующий рецептор Fc-гамма IIВ (FcγIIВ).

[0398] В определенных вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело имеет изотип IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область IgG1 мыши. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG1 человека включает область Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело связывает ингибирующий

рецептор Fc. В определенных вариантах осуществления ингибирующий рецептор Fc представляет собой ингибирующий рецептор Fc-гамма IIb (FcγIIb).

[0399] В определенных вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело имеет изотип IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG4 человека включает область Fc. В некоторых вариантах осуществления антитело связывает ингибирующий рецептор Fc. В определенных вариантах осуществления ингибирующий рецептор Fc представляет собой ингибирующий рецептор Fc-гамма IIb (FcγIIb).

[0400] В определенных вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител антитело имеет гибридный изотип IgG2/4. В некоторых вариантах осуществления антитело включает аминокислотную последовательность, содержащую аминокислоты 118-260 согласно нумерации EU человеческого IgG2 и аминокислоты 261-447 согласно нумерации EU человеческого IgG4 (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

[0401] В некоторых вариантах осуществления область Fc увеличивает кластеризацию без активации комплемента по сравнению с соответствующим антителом, содержащим область Fc, которая не содержит аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело индуцирует одну или более активностей мишени, специфически связываемой антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с сортилином.

[0402] Также может быть желательно модифицировать антитело к сортилину по данному изобретению для модификации эффекторной функции и/или увеличения периода полужизни антитела в сыворотке. Например, сайт связывания рецептора Fc в константной области может быть модифицирован или мутирован для удаления или уменьшения аффинности связывания с определенными рецепторами Fc, такими как FcγRI, FcγRII и/или FcγRIII для снижения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В некоторых вариантах осуществления эффекторная функция нарушается путем удаления N-гликозилирования области Fc (например, в домене CH2 IgG) антитела. В некоторых вариантах осуществления эффекторная функция нарушается путем модификации областей, таких как 233-236, 297 и/или 327-331 IgG человека, как описано в WO 99/58572 и в публикации Armour et al. *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003); Reddy et al. *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000). В других вариантах осуществления также может быть желательно модифицировать антитело к сортилину по настоящему изобретению, чтобы изменить эффекторную функцию, чтобы повысить селективность обнаружения в отношении ITIM-содержащего FcγRIIb (CD32b) для увеличения кластеризации антител к сортилину на соседних клетках без активации гуморальных ответов, включая антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз.

[0403] Для увеличения периода полужизни антитела в сыворотке можно включить

эпитоп связывания рецептора реутилизации в антитело (особенно во фрагмент антитела), как описано, например, в патенте США 5 739 277. Используемый в данном документе термин «*эпитоп связывания рецептора реутилизации*» относится к эпитопу области Fc молекулы IgG (например, IgG₁, IgG₂, IgG₃ или IgG₄), который отвечает за увеличение периода полужизни молекулы IgG в сыворотке крови *in vivo*. Другие модификации аминокислотной последовательности.

(6) Мультиспецифические антитела

[0404] Мультиспецифические антитела представляют собой антитела, обладающие специфичностью связывания по меньшей мере с двумя разными эпитопами, включая эпитопы одного и того же или другого полипептида (*например*, одного или более полипептидов сортилина по данному изобретению). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело может быть биспецифическим антителом. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело может быть триспецифическим антителом. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело может быть тетраспецифическим антителом. Такие антитела могут быть получены из полноразмерных антител или фрагментов антител (*например*, биспецифические антитела F(ab')₂). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит первую антигенсвязывающую область, которая связывается с первым сайтом на сортилине, и содержит вторую антигенсвязывающую область, которая связывается со вторым сайтом на сортилине. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела содержат первую антигенсвязывающую область, которая связывается с сортилином, и вторую антигенсвязывающую область, которая связывается со вторым полипептидом.

[0405] В данном документе представлены мультиспецифические антитела, содержащие первую антигенсвязывающую область, при этом первая антигенсвязывающая область содержит шесть HVR антитела, описанного в данном документе, которое связывается с сортилином, и вторую антигенсвязывающую область, которая связывается со вторым полипептидом. В некоторых вариантах осуществления первая антигенсвязывающая область содержит V_H или V_L антитела, описанного в данном документе.

[0406] В некоторых вариантах осуществления любого из мультиспецифических антител второй полипептид представляет собой а) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер; (b) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер, выбранный из рецептора трансферрина (TR), рецептора инсулина (HIR), рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белков 1 и 2, связанных с рецептором липопротеинов низкой плотности (LPR-1 и 2), рецептора дифтерийного токсина, CRM197, однодоменного антитела ламы, TMEM 30(A), домена трансдукции белка, TAT, Syn-B, пенетратина, пептида полиаргинина, пептида ангиопепта и ANG1005 (c) вызывающий заболевание белок, выбранный из группы, состоящей из бета-амилоида, олигомерного бета-амилоида, бета-амилоидных бляшек, белка-

предшественника амилоида или его фрагмента, тау-белка, IAPP, альфа-синуклеина, TDP-43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка с9RAN, прионного белка, PrPSc, гентингина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина 1, атаксина 2, атаксина 3, атаксина 7, атаксина 8, атаксина 10, телец Леви, предсердного натрийуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медины, пролактина, транстиретины, лизоцима, бета 2 микроглобулина, гельзолина, кератоэпителина, цистатина, легкой цепи иммуноглобулина AL, белка S-IBM, ассоциированных с повторами продуктами не-ATG-трансляции (RAN), пептидов с повторами дипептидов (DPR), пептидов с повторами глицин-аланин (GA), пептидов с повторами глицин-пролин (GP), пептидов с повторами глицин-аргинин (GR), пептидов с повторами пролин-аланин (PA), убиквитина и пептидов с повторами пролин-аргинин (PR); (d) лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунных клетках, причем лиганды и/или белки выбраны из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3 и фосфатидилсерина; и/или (e) белок, липид, полисахарид или гликолипид, экспрессируемые на одной или более опухолевых клетках, и любая их комбинация.

[0407] В данной области известны многочисленные антигены, которые облегчают транспорт через гематоэнцефалический барьер (см., например, Gabathuler R. Neurobiol. Dis. 37:48-57 (2010)). Такие вторые антигены включают, без ограничения, рецептор трансферрина (TR), рецептор инсулина (HIR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белки 1 и 2, связанные с рецептором липопротеинов низкой плотности (LPR-1 и 2), рецептор дифтерийного токсина, включая CRM197 (нетоксичный мутант дифтерийного токсина), однодоменные антитела ламы, такие как TМЕМ 30(A) (флиппаза), домены трансдукции белка, TAT, Syn-B, пенетратин или в целом положительно заряженные пептиды, пептиды ангиопеп, такие как ANG1005 (см., например, Gabathuler, 2010), и другие белки клеточной поверхности, которыми обогащены эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (см., например, Daneman et al. PLoS One 5(10):e13741 (2010)).

[0408] Мультивалентные антитела могут распознавать антиген сортилина, а также, без ограничения, дополнительные антигены Aβ-пептида, антиген или антиген белка α-синуклеина, или антиген белка тау, или антиген белка TDP-43, или антиген прионного белка, или гентингин. белковый антиген, или RAN, антиген продуктов трансляции, включая пептиды с дипептидными повторами (пептиды DPR), состоящие из глицин-аланина (GA), глицин-пролина (GP), глицин-аргинина (GR), пролин-аланина (PA) или пролин-аргинин (PR), рецептор инсулина, рецептор инсулиноподобного фактора роста. Рецептор трансферрина или любой другой антиген, облегчающий перенос антител через гематоэнцефалический барьер. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид представляет собой трансферрин. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид представляет собой тау. В некоторых вариантах осуществления второй

полипептид представляет собой Аβ. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид представляет собой TREM2. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид представляет собой α-синуклеин.

[0409] Мультивалентное антитело содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь (и предпочтительно две полипептидные цепи), причем полипептидная цепь или цепи содержат два или более переменных домена. Например, полипептидная цепь или цепи могут содержать VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc, где VD1 представляет собой первый переменный домен, VD2 представляет собой второй переменный домен, Fc представляет собой одну полипептидную цепь области Fc, X1 и X2 представляют собой аминокислоту или полипептид, а n равно 0 или 1. Подобным образом полипептидная цепь или цепи могут содержать V_H-C_{H1}-гибкий линкер-V_H-C_{H1}-цепь области Fc; или V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1}-цепь области Fc. Мультивалентное антитело в данном документе предпочтительно дополнительно содержит по меньшей мере два (а предпочтительно четыре) полипептида переменного домена легкой цепи. Мультивалентное антитело по данному изобретению может, например, содержать от около двух до в около восьми полипептидов переменного домена легкой цепи. Рассматриваемые в данном документе полипептиды переменного домена легкой цепи содержат переменный домен легкой цепи и, необязательно, дополнительно содержат домен CL.

[0410] Методы получения мультиспецифических антител включают рекомбинантную коэкспрессию двух пар тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина, имеющих разные специфичности (см. публикации Milstein and Cuello Nature 305: 537 (1983), WO 93/08829 и Traunecker et al. EMBO J. 10:3655 (1991)), и конструирование «выступ-во-впадину» (см., например, патент США № 5 731 168). См. также WO 2013/026833 (CrossMab). Мультиспецифические антитела также могут быть получены путем создания электростатических управляющих эффектов для создания Fc-гетеродимерных молекул антитела (WO 2009/089004A1); перекрестного сшивания двух или более антител (см., например, патент США № 4 676 980); с использованием лейцина; с использованием технологии «диатело» для получения фрагментов биспецифических антител (см., например, Hollinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)); и использования одноцепочечных димеров Fv (scFv) (см., например, Gruber et al. J. Immunol. 152:5368 (1994)); и получение триспецифических антител, как описано, например, в публикации Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991).

[0411] Сконструированные антитела с тремя или более функциональными антигенсвязывающими сайтами, включая «антитела-осьминоги», также включены в данный документ (см., например, US 2006/0025576). Антитело в данном документе также включает «FAb двойного действия» или «DAF», содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывается с несколькими сортилинами (см., например, US 2008/0069820).

(7) Антитела с улучшенной стабильностью

[0412] Также предполагаются модификации аминокислотной последовательности антител к сортилину по настоящему изобретению или их фрагментов антител для

улучшения стабильности во время производства, хранения и *введения* in vivo. Например, может быть желательно снизить деградацию антител или фрагментов антител по настоящему изобретению несколькими путями, включая без ограничения окисление и дезамидирование. Варианты аминокислотной последовательности антител или фрагментов антител получают путем внесения соответствующих нуклеотидных изменений в нуклеиновую кислоту, кодирующую антитела или фрагменты антител, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции и/или вставки, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антитела. Любая комбинация делеции, вставки и замены может быть использована для получения конечной конструкции при условии, что конечная конструкция обладает желаемыми характеристиками, (*т.е.*, сниженной подверженности деградации).

[0413] В некоторых вариантах осуществления сайт аспарагина (N33) в области HVR-L1 антитела к сортилину по настоящему изобретению может подвергаться деградации посредством дезамидирования. В определенных вариантах осуществления сайт аспарагина (N33) в области HVR-L1 S-60-15 (SEQ ID NO:8) может быть подвержен дезамидированию. После дезамидирования сайт аспарагина (N33) в области HVR-L1 S-60-15 приводит к замене Asn на Asp/IsoAsp. В определенных вариантах осуществления сайт аспарагина (N33) в области HVR-L1 S-60-15 может быть заменен для предотвращения или снижения дезамидирования. Неограничивающие иллюстративные варианты аминокислотной последовательности S-60-15, имеющие аминокислотные замены в сайте аспарагина (N33) области HVR-L1, включают S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M] или S-60-15.17 [N33L].

(8) Варианты антител

[0414] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител предполагаются варианты аминокислотной последовательности антител. Например, может быть желательно улучшить аффинность связывания и/или другие биологические свойства антитела.

Варианты замены, вставки и делеции

[0415] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе антител предложены варианты антител, имеющие одну или более аминокислотных замен. Варианты аминокислотной последовательности антитела могут быть получены путем внесения соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции и/или вставки, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антитела.

ТАБЛИЦА 1: Аминокислотные замены

Исходный остаток	Иллюстративные замены	Предпочтительные замены
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; норлейцин	Leu

[0416] Существенные модификации биологических свойств антитела осуществляют путем выбора замен, которые существенно отличаются по своему влиянию на сохранение (а) структуры полипептидного остова в области замены, например, в виде складчатой или спиральной конформации, (b) заряда или гидрофобности молекулы в целевом сайте или (с) объема боковой цепи. Естественным образом встречающиеся в природе остатки возможно разделить на группы, основанные на общих свойствах боковой цепи:

- (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) кислотные: Asp, Glu;
- (4) основные: His, Lys, Arg;
- (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro; и
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[0417] Например, неконсервативные замещения могут предусматривать замену

члена одного из данных классов на члена другого класса. Такие замещенные остатки могут быть введены, например, в области человеческого антитела, гомологичные с антителами, не являющимися человеческими, или в негомологичные области молекулы.

[0418] При внесении изменений в описанный в данном документе полипептид или антитело в соответствии с определенными вариантами осуществления может учитываться индекс гидрофобности аминокислот. Каждой аминокислоте был присвоен индекс гидрофобности на основе ее гидрофобности и зарядовых характеристик. Они представляют собой следующие: изолейцин (+4,5); валин (+4,2); лейцин (+3,8); фенилаланин (+2,8); цистеин/цистин (+2,5); метионин (+1,9); аланин (+1,8); глицин (-0,4); треонин (-0,7); серин (-0,8); триптофан (-0,9); тирозин (-1,3); пролин (-1,6); гистидин (-3,2); глутамат (-3,5); глутамин (-3,5); аспартат (-3,5); аспарагин (-3,5); лизин (-3,9) и аргинин (-4,5).

[0419] Важность индекса гидрофобности аминокислот в придании интерактивной биологической функции белку в целом известна в данной области техники. Kyte et al. *J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982). Известно, что некоторые аминокислоты могут быть замещены другими аминокислотами с подобным индексом гидрофобности или баллом и все еще сохраняют подобную биологическую активность. При внесении изменений, основанных на индекс гидрофобности, в определенных вариантах осуществления включают замену аминокислот, индексы гидрофобности которых находятся в пределах ± 2 . В определенных вариантах осуществления включаются те, которые находятся в пределах ± 1 , а в определенных вариантах осуществления включаются те, которые находятся в пределах $\pm 0,5$.

[0420] Также в данной области следует понимать, что замещение подобных аминокислот может эффективно осуществляться на основании гидрофильности, в частности, если биологически функциональный белок или пептид, созданный таким образом, предназначен для применения в иммунологических вариантах осуществления, как в данном случае. В определенных вариантах осуществления наибольшая локальная средняя гидрофильность белка, определяемая гидрофильностью соседних аминокислот, коррелирует с его иммуногенностью и антигенностью, т.е. с биологическим свойством белка.

[0421] Этим аминокислотным остаткам были присвоены следующие значения гидрофильности: аргинин (+3,0); лизин (+3,0 \pm 1); аспартат (+3,0 \pm 1); глутамат (+3,0 \pm 1); серин (+0,3); аспарагин (+0,2); глутамин (+0,2); глицин (0); треонин (-0,4); пролин (-0,5 \pm 1); аланин (-0,5); гистидин (-0,5); цистеин (-1,0); метионин (-1,3); валин (-1,5); лейцин (-1,8); изолейцин (-1,8); тирозин (-2,3); фенилаланин (-2,5) и триптофан (-3,4). При внесении изменений, основанных на сходных значениях гидрофильности, в определенных вариантах осуществления включается замена аминокислот, значения гидрофильности которых находятся в пределах ± 2 , в определенных вариантах осуществления включаются те, которые находятся в пределах ± 1 , а в определенных вариантах осуществления включаются те, которые находятся в пределах $\pm 0,5$. Можно также идентифицировать

эпитопы из первичных аминокислотных последовательностей на основе гидрофильности. Эти области также называют «эпитопными центральными областями».

[0422] В определенных вариантах осуществления замены, вставки или делеции могут происходить в одной или более HVR, если такие изменения существенно не снижают способность антитела связывать антиген. Например, консервативные изменения (*например*, консервативные замены, как предусмотрено в данном документе), которые существенно не снижают аффинность связывания, могут быть внесены в HVR. Такие изменения могут, например, находиться за пределами контактирующих с антигеном остатков HVR. В определенных вариантах осуществления вариантов последовательностей VH и VL, представленных выше, каждая HVR либо не изменена, либо содержит не более одной, двух или трех аминокислотных замен.

[0423] Вставки аминокислотной последовательности включают amino- и/или карбокси-концевые слияния, имеющие длину в диапазоне от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки внутри последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым остатком метионила. Другие инсерционные варианты молекулы антитела включают слияние N- или C-конца антитела с ферментом (*например*, ADEPT) или полипептидом, который увеличивает время полужизни антитела в сыворотке.

[0424] Любой цистеиновый остаток, не участвующий в поддержании надлежащей конформации антитела, также может быть замещен, как правило, серином, для улучшения устойчивости молекулы к окислению и предотвращения аберрантного сшивания. И наоборот, цистеиновые связи могут быть добавлены к антителу для улучшения его стабильности (в частности, когда антитело является фрагментом антитела, таким как фрагмент Fv).

(ii) Варианты гликозилирования

[0425] В некоторых вариантах осуществления антитела, представленные в данном документе, изменены для увеличения или уменьшения степени, в которой антитело является гликозилированным. Добавление или удаление сайтов гликозилирования к антителу может быть удобно выполнено путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, что создается или удаляется один или более сайтов гликозилирования.

[0426] Гликозилирование антител, как правило, является N-связанным или O-связанным. N-связанное относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагинового остатка. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, кроме пролина, являются последовательностями распознавания для ферментативного присоединения углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из

сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиаминокислоте, чаще всего серину или треонину, хотя также могут быть использованы 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

[0427] Добавление сайтов гликозилирования к антителу обычно осуществляют путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, чтобы она содержала одну или несколько описанных выше трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение может также быть выполнено путем добавления одного или нескольких остатков серина или треонина в последовательность исходного антитела или замещения ими (для сайтов O-связанного гликозилирования).

[0428] Когда антитело содержит Fc-область, углевод, присоединенный к нему, может быть изменен. Нативные антитела, продуцируемые клетками млекопитающих, обычно содержат разветвленный двухантенный олигосахарид, который обычно присоединяется посредством N-связи к Asn297 в соответствии с нумерацией по Kabat домена CH2 Fc-области. Олигосахарид может включать в себя различные углеводы, например, маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу и сиаловую кислоту, а также фукозу, присоединенную к GlcNAc в «стволе» двухантенной структуры олигосахаридов. В некоторых вариантах осуществления могут быть сделаны модификации олигосахарида в антителе по изобретению для создания вариантов антител с определенными улучшенными свойствами.

[0429] В одном варианте осуществления предложены варианты антител, имеющие углеводную структуру, в которой отсутствует фукоза, присоединенная (прямо или косвенно) к Fc-области. См., например, публикации патентов США № 2003/0157108 и 2004/0093621. Примеры публикаций, относящихся к «дефукозилированным» или «дефицитным по фукозе» вариантам антител, включают: US 2003/0157108; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004). Примеры клеточных линий, способных продуцировать дефукозилированные антитела, включают клетки Led 3 CHO с недостатком фукозилирования белка (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); US 2003/0157108), и нокаутные клеточные линии, такие как лишённые функционального гена альфа-1,6-фукозилтрансферазы, FUT8, нокаутные клетки CHO (см., например, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004) и Kanda et al. Biotechnol. Bioeng. 94(4):680-688 (2006)).

(iii) Модифицированные константные области

[0430] В некоторых вариантах осуществления любого из антител, представленных в данном документе, Fc антитела представляет собой изотипы и/или модификации Fc антитела. В некоторых вариантах осуществления изотип и/или модификация Fc антитела способны связываться с гамма-рецептором Fc.

[0431] В некоторых вариантах осуществления любого из антител, представленных в данном документе, модифицированная область Fc антитела представляет собой

модифицированную область Fc IgG1. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит одну или более аминокислотных замен (*например*, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изоформа). В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен выбраны из N297A (Bolt S et al. (1993) Eur J Immunol 23:403-411), D265A (Shields et al. (2001) R. J. Biol. Chem. 276, 6591-6604), L234A, L235A (Hutchins et al. (1995) Proc Natl Acad Sci USA, 92:11980-11984; Alegre et al., (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu et al., (2000) Cell Immunol, 200:16-26), G237A (Alegre et al. (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu et al. (2000) Cell Immunol, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern et al., (2007) Blood, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky et al., (2008) Proc Natl Acad Sci USA 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T и/или T256E, где аминокислотное положение соответствует системе нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления любого из антител, представленных в данном документе антитело представляет собой изоформ IgG1, а Fc-область содержит аминокислотные замены в положениях L234A, L235A и P331S, при этом нумерация положений остатков соответствует нумерации EU.

[0432] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутацию N297A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации D265A и N297A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации D270A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации L234A и L235A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации L234A и G237A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации L234A, L235A и G237A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит одну или более (включая все) из мутаций P238D, L328E, E233, G237D, H268D, P271G и A330R в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит одну или более из мутаций S267E/L328F в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G и A330R в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации P238D, L328E, G237D, H268D, P271G и A330R в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации P238D, S267E, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G и A330R в

соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации P238D, S267E, L328E, G237D, H268D, P271G и A330R в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации C226S, C229S, E233P, L234V и L235A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации L234F, L235E и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации S267E и L328F в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит мутации S267E в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc содержит замену константной области тяжелой цепи 1 (CH1) и шарнирной области IgG1 на CH1 и шарнирной области IgG2 (аминокислоты 118-230 IgG2 в соответствии с нумерацией EU) на легкую каппа-цепь.

[0433] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, область Fc включает две или более аминокислотных замен, которые увеличивают кластеризацию антител без активации комплемента по сравнению с соответствующим антителом, имеющим область Fc, которая не включает две или более аминокислотных замены. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, модифицированная область Fc IgG1 представляет собой антитело, содержащее область Fc, где антитело содержит аминокислотную замену в положении E430G и одну или более аминокислотных замен в области Fc в положении остатка выбранного из: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S и любой их комбинации в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит аминокислотную замену в положениях E430G, L243A, L235A и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит аминокислотную замену в положениях E430G и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит аминокислотную замену в положениях E430G и K322A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит аминокислотную замену в положениях E430G, A330S и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A, A330S и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A и A330S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG1 содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A и P331S в соответствии с нумерацией EU.

[0434] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, модифицированная Fc IgG1 может дополнительно содержать мутацию A330L (Lazar et al. Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010 (2006)) или одну или более из мутаций L234F, L235E и/или P331S (Sazinsky et al. Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172 (2008)), в соответствии с системой нумерации EU для устранения активации комплемента. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, модифицированная Fc IgG1 может дополнительно содержать одну или более из A330L, A330S, L234F, L235E и/или P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, модифицированная область Fc IgG1 может дополнительно содержать одну или более мутаций для увеличения времени полужизни антитела в сыворотке человека (*например*, одну или более (включая все) из мутаций M252Y, S254T и T256E) в соответствии с системой нумерации EU). В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1, модифицированная область Fc IgG1 может дополнительно содержать одну или более из E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y и/или S440W в соответствии с нумерацией EU.

[0435] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителам, имеющим модифицированные константные области (*т. е.*, области Fc). Антитело, зависящее от связывания с рецептором FcγR для активации целевых рецепторов, может утратить свою агонистическую активность, если оно сконструировано с целью устранения связывания FcγR (*см.*, *например*, Wilson et al. Cancer Cell 19:101-113 (2011); Armour et al. Immunology 40:585-593 (2003); и White et al. Cancer Cell 27:138-148 (2015)). Таким образом, считается, что антитело к сортину по настоящему изобретению с правильной эпитопной специфичностью может активировать целевой антиген с минимальными неблагоприятными эффектами, если антитело имеет домен Fc человеческого изотипа IgG2 (CH1 и шарнирную область) или другой тип домена Fc, который способен преимущественно связывать ингибиторные рецепторы FcγRIIB r или их разновидность.

[0436] В некоторых вариантах осуществления любого из антител, представленных в данном документе, модифицированная область Fc антитела представляет собой модифицированную область Fc IgG2. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG2 содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG2 содержит одну или более аминокислотных замен (*например*, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2 одна или более аминокислотных замен выбраны из V234A (Alegre et al. Transplantation 57:1537-1543 (1994); Xu et al. Cell Immunol, 200:16-26 (2000)); G237A (Cole et al. Transplantation, 68:563-571 (1999)); H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour et al. Eur J Immunol 29: 2613-2624 (1999); Armour et al. The Haematology Journal 1(Suppl.1):27 (2000); Armour et al. The Haematology Journal 1(Suppl.1):27 (2000)), C219S и/или C220S (White et al. Cancer Cell 27, 138-148 (2015)); S267E, L328F (Chu et al. Mol

Immunol, 45:3926-3933 (2008)); и M252Y, S254T и/или T256E в соответствии с системой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях V234A и G237A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях C219S и C220S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях A330S и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях S267E и L328F в соответствии с нумерацией EU.

[0437] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену C127S в соответствии с соглашением о нумерации EU (White et al., (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle et al. *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); и WO 2008/079246). В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, антитело имеет изотип IgG2 с константным доменом легкой каппа-цепи, который содержит аминокислотную замену C214S в соответствии с системой нумерации EU (White et al. *Cancer Cell* 27:138-148 (2015); Lightle et al. *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); и WO 2008/079246).

[0438] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену C220S в соответствии с системой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, антитело имеет изотип IgG2 с константным доменом легкой каппа-цепи, который содержит аминокислотную замену C214S в соответствии с системой нумерации EU.

[0439] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену C219S в соответствии с системой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, антитело имеет изотип IgG2 с константным доменом легкой каппа-цепи, который содержит аминокислотную замену C214S в соответствии с системой нумерации EU.

[0440] В некоторых вариантах осуществления любого из модифицированных IgG2 Fc, область Fc включает константный домен 1 (CH1) тяжелой цепи изотипа IgG2 и шарнирную область (White et al. *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)). В определенных вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, изотип CH1 IgG2 и шарнирная область содержат аминокислотную последовательность 118-230 в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc антитела содержит аминокислотную замену S267E, аминокислотную замену L328F или и ту и другую, и/или аминокислотную замену N297A или N297Q в соответствии с системой нумерации EU.

[0441] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc дополнительно содержит одну или более аминокислотных замен в

положениях E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y и S440W в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc может дополнительно содержать одну или более мутаций для увеличения времени полужизни антитела в сыворотке человека (*например*, одну или более (включая все) из мутаций M252Y, S254T и T256E в соответствии с системой нумерации EU). В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc может дополнительно содержать A330S и P331S.

[0442] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc представляет собой гибридную область Fc IgG2/4. В некоторых вариантах осуществления гибридная область Fc IgG2/4 содержит аминокислоты IgG2 118-260 и аминокислоты IgG4 261-447. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG2, область Fc содержит одну или более аминокислотных замен в положениях H268Q, V309L, A330S и P331S в соответствии с нумерацией EU.

[0443] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2; область Fc содержит одну или более дополнительных аминокислотных замен, выбранных из A330L, L234F; L235E или P331S в соответствии с нумерацией EU; и любую их комбинацию.

[0444] В определенных вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит одну или более аминокислотных замен в положении остатка, выбранном из C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y и любую их комбинацию в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G, L243A, L235A и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G и K322A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G, A330S и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A, A330S и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A и A330S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях

E430G, K322A и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях S267E и L328F в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2, область Fc содержит аминокислотную замену в положении C127S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG1 и/или IgG2 Fc содержит аминокислотную замену в положениях E345R, E430G и S440Y в соответствии с нумерацией EU.

[0445] В некоторых вариантах осуществления любого из антител, представленных в данном документе, модифицированная область Fc антитела представляет собой модифицированную область Fc IgG4. В некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG4 содержит одну или более модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления модифицированная область Fc IgG4 содержит одну или более аминокислотных замен (*например*, по сравнению с областью Fc дикого типа того же изоформа). В некоторых вариантах осуществления модифицированной области Fc IgG4 одна или более аминокислотных замен выбраны из L235A, G237A, S229P, L236E (Reddy et al. J Immunol 164:1925-1933(2000)), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T и/или T256E в соответствии с системой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc дополнительно содержит L235A, G237A и E318A в соответствии с системой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc может дополнительно содержать S228P и L235E в соответствии с системой нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, модифицированная область Fc IgG4 может дополнительно содержать замены S267E и L328F в соответствии с системой нумерации EU.

[0446] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, модифицированная область Fc IgG4 может быть объединена с мутацией S228P в соответствии с системой нумерации EU (Angal et al. Mol Immunol. 30:105-108 (1993)) и/или с одной или более мутациями, описанными в (Peters et al. J Biol Chem. 287(29):24525-33 (2012)) для усиления стабилизации антител.

[0447] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, модифицированная область Fc IgG4 может дополнительно содержать одну или более мутаций для увеличения времени полужизни антитела в сыворотке человека (*например*, одну или более (включая все) из мутаций M252Y, S254T и T256E в соответствии с системой нумерации EU).

[0448] В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит L235E в соответствии с нумерацией EU. В определенных вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит одну или более аминокислотных замен в положении остатка, выбранном из C127S, F234A, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, E345R, E430G, S440Y и любую их

комбинацию в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G, L243A, L235A и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G и P331S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G и K322A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положении E430 в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E430G и K322A в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях S267E и L328F в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положении C127S в соответствии с нумерацией EU. В некоторых вариантах осуществления любой модифицированной области Fc IgG4, область Fc содержит аминокислотную замену в положениях E345R, E430G и S440Y в соответствии с нумерацией EU.

Нуклеиновые кислоты, векторы и клетки-хозяева

[0449] Антитела к сортилину по данному изобретению могут быть получены с использованием рекомбинантных способов и композиций, *например*, как описано в патенте США № 4 816 567. В некоторых вариантах осуществления представлены выделенные нуклеиновые кислоты, имеющие нуклеотидную последовательность, кодирующую любое из антител к сортилину по данному изобретению. Такие нуклеиновые кислоты могут кодировать аминокислотную последовательность, содержащую V_L , и/или аминокислотную последовательность, содержащую V_H антитела к сортилину (*например*, легкую и/или тяжелую цепи антитела). В некоторых вариантах осуществления предложен один или более векторов (*например*, экспрессионных векторов), содержащих такие нуклеиновые кислоты. В некоторых вариантах осуществления также предложена клетка-хозяин, содержащая такую нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин содержит (*например*, была трансдуцирована им): (1) вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую аминокислотную последовательность, содержащую V_L антитела, и аминокислотную последовательность, содержащую V_H антитела, или (2) первый вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую V_L антитела, и второй вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую V_H антитела. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин является эукариотической, *например*, клеткой яичника китайского хомячка (CHO) или лимфоидной клеткой (*например*, клеткой Y0, NS0, Sp20). Клетки-хозяева по настоящему изобретению

также включают, без ограничения, выделенные клетки, клетки, культивируемые *in vitro*, и клетки, культивируемые *ex vivo*.

[0450] Предоставлены способы получения антитела к сортилину по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления способ включает культивирование клетки-хозяина по данному изобретению, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к сортилину, в условиях, подходящих для экспрессии антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело впоследствии выделяют из клетки-хозяина (или культуральной среды клетки-хозяина).

[0451] Для рекомбинантного получения антитела к сортилину по данному изобретению нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к сортилину, выделяют и вставляют в один или более векторов для дальнейшего клонирования и/или экспрессии в клетке-хозяине. Такую нуклеиновую кислоту можно легко выделять и секвенировать с использованием общепринятых процедур (например, с использованием олигонуклеотидных зондов, способных специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи антитела).

[0452] Подходящие векторы, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую любое из антител к сортилину по данному изобретению, или их экспрессируемые на клеточной поверхности фрагменты или полипептиды (включая антитела), описанные в данном документе, включают, без ограничения, векторы клонирования и векторы экспрессии. Подходящие векторы для клонирования могут быть сконструированы в соответствии со стандартными методами или могут быть выбраны из большого числа векторов клонирования, доступных в данной области техники. Хотя выбранный вектор клонирования может варьироваться в зависимости от клетки-хозяина, предназначенной для использования, полезные векторы клонирования, как правило, обладают способностью к саморепликации, могут иметь одну мишень для конкретной рестрикционной эндонуклеазы и/или могут нести гены для маркера, который может быть использован при отборе клонов, содержащих вектор. Подходящие примеры включают плазмиды и бактериальные вирусы, например pUC18, pUC19, Bluescript (например, pBS SK+) и его производные, mpl8, mpl9, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, ДНК фага и челночные векторы, такие как pSA3 и pAT28. Эти и многие другие векторы клонирования доступны от коммерческих поставщиков, таких как BioRad, Strategene и Invitrogen.

[0453] Клетки-хозяева, подходящие для клонирования или экспрессии векторов, кодирующих антитело, включают прокариотические или эукариотические клетки. Например, антитела к сортилину могут продуцироваться в бактериях по данному изобретению, в частности, когда гликозилирование и эффекторная функция Fc не нужны. Для экспрессии фрагментов антител и полипептидов в бактериях (см., например, патенты США № 5 648 237, 5 789 199 и 5 840 523). После экспрессии антитело можно выделять из бактериальной биомассы в растворимую фракцию, а затем можно подвергать дальнейшей очистке.

[0454] Помимо прокариот, также подходящими хозяевами для клонирования или

экспрессии векторов, кодирующих антитела, являются эукариотические микроорганизмы, как мицелиальные грибы или дрожжи, включая штаммы грибов и дрожжей, чьи метаболические пути гликозилирования были «гуманизированы», что приводит к продукции антител с частично или полностью человеческим профилем гликозилирования (*например*, Gerngross Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004); and Li et al. Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)).

[0455] Клетки-хозяева, подходящие для экспрессии гликозилированного антитела, также можно получать из многоклеточных организмов (беспозвоночных и позвоночных). Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Идентифицированы многочисленные бакуловирусные штаммы, которые можно использовать в комбинации с клетками насекомых, в частности для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*. Культуры растительных клеток также можно использовать в качестве хозяев (*например*, патенты США № 5 959 177, 6 040 498, 6 420 548, 7 125 978 и 6 417 429, в которых описана технология PLANTIBODIES™ для получения антител в трансгенных растениях).

[0456] В качестве хозяев также можно использовать клетки позвоночных. Например, можно использовать линии клеток млекопитающих, адаптированные для роста в суспензии. К другим примерам используемых линий клеток млекопитающих в качестве клеток-хозяев относятся линия клеток CV1 почки обезьяны, трансформированная SV40 (COS-7); линия эмбриональных клеток почки человека (клетки 293 или 293, которые описаны, *например*, в публикации Graham et al. J. Gen Virol. 36:59 (1977)); клетки почки новорожденного хомяка (ВНК); клетки Сертоли мыши (клетки ТМ4, описанные, *например*, в Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); клетки почки обезьяны (CV1); клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76); клетки карциномы шейки матки человека (HELA); клетки почки собаки (MDCK; клетки печени крысы линии buffalo (BRL 3A); клетки легкого человека (W138); клетки печени человека (Hep G2); клетки опухоли молочной железы мыши (MMT 060562); клетки TRI, как описано, *например*, в публикации Mather et al. Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982); клетки MRC 5; и клетки FS4. Другие применимые линии клеток-хозяев млекопитающих включают клетки яичника китайского хомячка (CHO), включая клетки DHFR-CHO (Urlaub et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); и линии клеток миеломы, такие как Y0, NS0 и Sp2/0. Для обзора некоторых линий клеток-хозяев млекопитающих, подходящих для продукции антител, см., *например*, Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

Биомаркеры

[0457] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению повышает уровень (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) одного или более лизосомальных маркеров, таких как CTSB, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей

мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более по сравнению с исходным уровнем (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) одного или более лизосомальных маркеров, таких как СТСВ. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению повышает уровень СТСВ (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) по меньшей мере на около 20% по сравнению с исходным уровнем СТСВ (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ). Другим неограничивающим примером лизосомального маркера является N-ацетилглюкозаминкиназа (NAGK). В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению повышает уровень NAGK (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более по сравнению с исходным уровнем NAGK (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ).

[0458] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению снижает уровень (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) одного или нескольких маркеров воспаления, таких как SPP1, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% по сравнению с исходным уровнем (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) одного или более маркеров воспаления, таких как SPP1. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению снижает уровень SPP1 (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) по меньшей мере на около 10% по сравнению с исходным уровнем SPP1 (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ). Другие примеры маркеров воспаления включают, без ограничения, YWHAЕ (14-3-3 белок эpsilon), фактор воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), хитиназу 1 (CHIT1), лимфоцитарный антиген 86 (LY86) и CD86. В некоторых вариантах осуществления введение антитела к сортилину по настоящему изобретению снижает уровень (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) одного или более маркеров воспаления, таких как YWHAЕ (14-3-3 белок эpsilon), фактор воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), хитиназу 1 (CHIT1), лимфоцитарный антиген 86 (LY86) или CD86, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или 100% по сравнению с исходным уровнем (например, в цельной крови, плазме и/или СМЖ) одного или более маркеров воспаления, таких как YWHAЕ (14-3-3 белок эpsilon), фактор воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), хитиназа 1 (CHIT1), лимфоцитарный антиген 86 (LY86) или CD86.

[0459] В данном документе также предложены способы мониторинга лечения индивидуума, которому вводят антитело к сортилину по настоящему изобретению.

[0460] В некоторых вариантах осуществления способы включают измерение уровня одного или более белков в образце, взятом у индивидуума, до и после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, причем один или более белков представляют собой CTSB и/или SPP1. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает этап оценки активности антитела к сортилину у индивидуума на основе уровня одного или более белков в образце. В некоторых вариантах осуществления образец берется из спинномозговой жидкости индивидуума или крови индивидуума. В некоторых вариантах осуществления образец берется из спинномозговой жидкости индивидуума.

[0461] В некоторых вариантах осуществления способы включают измерение уровня одного или более белков в образце, взятом у индивидуума, до и после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, причем один или более белков выбраны из группы, состоящей из CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, СНIT1, LY86 и CD86. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает оценку активности антитела к сортилину у индивидуума на основе уровня одного или более белков в образце. В некоторых вариантах осуществления образец берется из спинномозговой жидкости индивидуума. В некоторых вариантах осуществления образец берется из крови индивидуума.

[0462] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень CTSB в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, повышается (например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более) по сравнению с уровнем CTSB в спинномозговой жидкости до того, как человек получил одну или более доз антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень CTSB в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, повышается по меньшей мере на около 20% по сравнению с уровнем CTSB в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

[0463] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень SPP1 в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину снижается (например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или 100%) по сравнению с уровнем SPP1 в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или

более доз антитела к сортилину. В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень SPP1 в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину снижается по меньшей мере на около 10% по сравнению с уровнем SPP1 в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

[0464] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень NAGK в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину повышается (например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более) по сравнению с уровнем NAGK в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

[0465] В некоторых вариантах осуществления антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровни одного или более воспалительных белков в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, снижаются (например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100% или более) по сравнению с уровнями одного или более воспалительных белков в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, где один или более воспалительных белков выбраны из группы, состоящей из 14-3-3 белка эпислон (YWHAЕ), фактора воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующего фактора 1 (CSF1), хитиназы 1 (CHIT1), лимфоцитарного антигена 86 (LY86) и CD86.

[0466] В некоторых вариантах осуществления образец берется из спинномозговой жидкости индивидуума.

[0467] В некоторых вариантах осуществления образец берется из крови индивидуума.

[0468] В некоторых вариантах осуществления уровни одного или более белков (например, одного или более из CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86, или CD86) может быть измерен в образце, полученном от индивидуума, таком как образец цельной крови, плазмы и/или СМЖ. Неограничивающие примеры способов, которые могут быть использованы для измерения уровней одного или более белков (например, одного или более из CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86 или CD86) в образце, полученном от индивидуума, включают анализ SOMASCAN (см., например, Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248), вестерн-блоттинг, масс-спектрометрию, проточную цитометрию и твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA).

Фармацевтические композиции

[0469] В данном документе предложены фармацевтические композиции и/или фармацевтические составы, содержащие антитела к сортилину по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0470] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые носители предпочтительно нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. Описанные в данном документе антитела могут быть включены в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах. Примеры таких составов включают, без ограничения, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляторы, гели, микросферы и аэрозоли. Фармацевтически приемлемые носители могут включать, в зависимости от желаемого состава, фармацевтически приемлемые нетоксичные носители разбавителей, которые представляют собой носители, как правило, используемые для приготовления фармацевтических композиций для введения животным или человеку. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы состава для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции.

[0471] В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые носители включают, без ограничения, аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин); противомикробные препараты; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия); буферы (такие как борат, бикарбонат, Трис-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты); объемообразующие агенты (такие как маннит или глицин); хелатирующие агенты (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК)); комплексообразователи (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); наполнители; моносахариды; дисахариды; и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); красители, ароматизаторы и разбавители; эмульгаторы; гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон); низкомолекулярные полипептиды; солеобразующие противоионы (такие как натрий); консерванты (такие как бензалкония хлорид, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенолиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или перекись водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахарные спирты (такие как маннит или сорбит); суспендирующие агенты; поверхностно-активные вещества или смачивающие агенты (такие как плуроники, ПЭГ, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 80, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал); агенты, повышающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); агенты, повышающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно натрия или калия хлорид, маннит, сорбит); средства доставки; разбавители; вспомогательные вещества и/или фармацевтические адъюванты.

Дополнительные примеры составов, подходящих для различных видов введения, можно найти в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Pharmaceutical Press 22nd ed. (2013). Краткий обзор способов доставки лекарственных средств см. в Langer, Science 249:1527-1533 (1990).

[0472] Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные, изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого реципиента, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты.

[0473] Составы могут быть оптимизированы для удержания и стабилизации в головном мозге или центральной нервной системе. Когда агент вводят в полость черепа, желательно, чтобы агент удерживался в полости, а не диффундировал или иным образом не пересекал гематоэнцефалический барьер. Методы стабилизации включают сшивание, мультимеризацию или связывание с такими группами, как полиэтиленгликоль, полиакриламид, нейтральные белковые носители и т.д., для достижения увеличения молекулярной массы.

[0474] Другие стратегии увеличения удерживания включают улавливание антитела, такого как антитело к сортилину по данному изобретению, в биоразлагаемый или биоэродируемый имплантат. Скорость высвобождения терапевтически активного агента контролируется скоростью транспорта через полимерную матрицу и биоразложением имплантата. Имплантаты могут быть частицами, листами, пластырями, бляшками, волокнами, микрокапсулами и т.п. и могут иметь любой размер или форму, совместимую с выбранным местом введения. Биоразлагаемые полимерные композиции, которые могут быть использованы, могут быть органическими сложными или простыми эфирами, которые при разложении приводят к физиологически приемлемым продуктам разложения, включая мономеры. Ангидриды, амиды, сложные ортоэфиры и т.п. сами по себе или в комбинации с другими мономерами могут найти применение. Полимеры будут полимерами конденсации. Полимеры могут быть сшитыми или несшитыми. Особый интерес представляют полимеры гидроксилифатических карбоновых кислот, либо гомо-, либо сополимеры и полисахариды. В число представляющих интерес сложных полиэфиров входят полимеры D-молочной кислоты, L-молочной кислоты, рацемической молочной кислоты, гликолевой кислоты, поликапролактона и их комбинации. Среди представляющих интерес полисахаридов альгинат кальция и функционализированные целлюлозы, особенно сложные эфиры карбоксиметилцеллюлозы, характеризующиеся тем, что они нерастворимы в воде, с молекулярной массой от около 5 кДа до 500 кДа и т.д. Биоразлагаемые гидрогели также могут быть использованы в имплантатах по данному изобретению. Гидрогели обычно представляют собой сополимерный материал, характеризующийся способностью впитывать жидкость.

Наборы/изделия

[0475] В данном документе представлены изделия (*например*, набор), содержащие антитело к сортилину, описанное в данном документе. Изделие может включать один или более контейнеров, содержащих описанное в данном документе антитело. Контейнеры могут представлять собой любую подходящую упаковку, без ограничения, флаконы, бутылки, банки, мягкие упаковки (*например*, герметичные майларовые или пластиковые пакеты) и т.п. Контейнеры могут быть стандартными дозами, упаковками со множеством доз (*например*, многодозовыми упаковками) или частичными дозами.

[0476] В некоторых вариантах осуществления наборы могут дополнительно включать второй агент. В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой фармацевтически приемлемый буфер или разбавитель, включая, без ограничения, такие как бактериостатическая вода для инъекций (БВДИ), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой фармацевтически активный агент.

В некоторых вариантах осуществления любого изделия, изделие дополнительно включает инструкции по применению в соответствии со способами по данному изобретению. Инструкции, как правило, включают информацию о дозировке, схеме применения препарата и способе введения для предполагаемого лечения. В некоторых вариантах осуществления эти инструкции содержат описание введения выделенного антитела по настоящему изобретению (*например*, антитела к сортилину, описанного в данном документе) для предотвращения, снижения риска возникновения или лечения индивидуума, имеющего заболевание, нарушение или поражение, выбранные из деменции, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, болезни Гоше, сосудистой деменции, судорог, дистрофии сетчатки, черепно-мозговой травмы, поражения спинного мозга, атеросклеротических заболеваний сосудов, нежелательных симптомов нормального старения, бокового амиотрофического склероза (БАС), затяжной депрессии, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, таупатии, рассеянного склероза, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, дегенеративного заболевания межпозвоночного диска (ДЗМД), болезни Крейтцфельда - Якоба, гидроцефалии нормального давления, болезни Насу - Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, волчанки, острого и хронического колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, смешанной деменции, деменции с тельцами Леви, множественной системной атрофии, синдрома Шая - Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикальной базальной ганглиозной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозных нарушений, саркоидоза, болезней старения, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита и заживления ран, согласно любым способам по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или поражение представляет собой лобно-височную деменцию. В некоторых вариантах осуществления изобретения инструкции включают указания по

применению антитела к сортилину и второго агента (*например*, второго фармацевтически активного агента).

[0477] Данное изобретение будет более полно понято со ссылкой на следующие примеры. Однако их не следует рассматривать как ограничивающие объем данного изобретения. Все цитаты во всем описании включены в данный документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: ФК и ФД антитела к сортилину у отличных от человека приматов

[0478] В этом примере были определены фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) вводимого внутривенно (в/в) антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS у отличных от человека приматов.

Материалы и методы

Исследования фармакокинетики и фармакодинамики однократной дозы

[0479] Для исследований фармакокинетики однократной дозы яванским макакам вводили антитело к сортилину внутривенно в однократной дозе, составляющей 5 мг/кг, 20 мг/кг, 60 мг/кг или 200 мг/кг в день 0 (n=3 животных на дозу). После этого проводили забор крови и СМЖ у животных в несколько моментов времени для получения концентраций антител к сортилину в плазме и спинномозговой жидкости (СМЖ), которые являются показателями фармакокинетики антител к сортилину. Также определяли концентрацию програнулина (PGRN) и уровни сортилина (SORT1) на лейкоцитах (WBC), которые являются показателями фармакодинамики.

[0480] Концентрации антител к сортилину анализировали с применением анализа ELISA со специфическими антиидиотипическими антителами к сортилину. Концентрации PGRN определяли с помощью доступного на рынке набора ELISA. Уровни SORT1 на лейкоцитах анализировали с помощью анализа ELISA и нормализовали по концентрации белка.

Результаты

[0481] В **таблице 2** представлены среднее значение C_{max} , среднее значение AUC и $t_{1/2}$ в плазме для каждой из протестированных доз антитела к сортилину.

Таблица 2. C_{max} , среднее значение AUC и $t_{1/2}$ для указанных доз антитела к сортилину (n=3 для каждой дозы).

Доза антитела	Среднее значение C_{max} (мкг/мл)	Среднее значение AUC (мкг х ч/мл)	$t_{1/2}$ в часах
5 мг/кг	156	2870	4,7
20 мг/кг	697	26500	13,3
60 мг/кг	2570	118000	42
200 мг/кг	7910	366000	73,6

[0482] Как показано на **фиг. 1А**, уровни экспрессии SORT1 в лейкоцитах

периферической крови снижались после лечения отличных от человека приматов любой из протестированных доз антитела к сортилину. Более высокие дозы антитела к сортилину (60 мг/кг, 200 мг/кг) приводили к более раннему и более продолжительному снижению уровней SORT1 в лейкоцитах периферической крови сравнению с более низкими дозами антител к сортилину (5 мг/кг, 20 мг/кг).

[0483] Уровни PGRN повышались в плазме отличных от человека приматов, которым проводили однократную внутривенную инъекцию антитела к сортилину, в зависимости от времени и дозы (**фиг. 1В**). В частности, уровни PGRN в плазме повышались в 3-4 раза при C_{max} по сравнению с исходными уровнями для всех протестированных доз антител к сортилину. Уровни PGRN в плазме оставались повышенными в течение более длительных периодов времени при более высоких дозах антител. Кроме того, повышенные уровни PGRN в плазме коррелировали со сниженными уровнями экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови.

[0484] Уровни PGRN в СМЖ также были повышены у отличных от человека приматов, которым проводили однократную внутривенную инъекцию антитела к сортилину. Как показано на **фиг. 1С**, уровни PGRN в СМЖ повышались в 2-3 раза по сравнению с исходным уровнем у животных, которым вводили 20 мг/кг, 60 мг/кг или 200 мг/кг. Как и в случае с уровнями PGRN в плазме, уровень PGRN в СМЖ оставался повышенным с течением времени в группах применения более высокой дозы антител.

[0485] В **таблице 3** представлены среднее значение C_{max} , среднее значение AUC и $t_{1/2}$ в СМЖ для каждой из протестированных доз антитела к сортилину у отличных от человека приматов. Концентрации антител к сортилину в СМЖ в среднем составляли около 0,1% от количества, наблюдаемого в плазме.

ТАБЛИЦА 3. Параметры ФК антител к сортилину в СМЖ и расчетное время полужизни у отличных от человека приматов.

Уровень дозы	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{all} (ч*мкг/мл)	CL (мл/ч/кг)	$t_{1/2}$ в часах (дни)
5 мг/кг	20	184	20692	32,3 (1,34)
20 мг/кг	2243	35717	745	23,8 (1)
60 мг/кг	6842	113573	623	38,3 (1,6)
200 мг/кг	4595	349187	1037	72,4 (3,02)

Исследования фармакокинетики и фармакодинамики многократных доз

[0486] Дальнейшие исследования фармакокинетики и фармакодинамики были проведены на отличных от человека приматах, которым вводили антитело к сортилину в режиме многократных доз. В этих исследованиях животным (2 самцам и 2 самкам) вводили антитело к сортилину в дозе 60 мг/кг один раз в неделю в течение четырех недель. После этого в различные моменты времени определяли уровни экспрессии SORT1 в лейкоцитах периферической крови. Кроме того, определяли уровни антитела к

сортилину в плазме и СМЖ.

[0487] Как показано на **фиг. 2А**, уровни SORT1 в лейкоцитах периферической крови оставались пониженными на протяжении всего исследования. Уровни PGRN в плазме повышались в 5-6 раз по сравнению с исходным уровнем на пиковых уровнях (**фиг. 2В**). Снижение уровня PGRN в плазме наблюдали после четвертого и последнего введения антитела к сортилину; однако уровни PGRN в плазме оставались повышенными в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, уровни PGRN в СМЖ повышались в 3-4 раза по сравнению с исходным уровнем (**фиг. 2С**).

[0488] Системное воздействие антитела к сортилину, оцениваемое по средним значениям C_{max} и AUC_{0-168} , составляло 2100 мкг/мл и 114 000 мкг/мл × ч в день 1 и 3020 мкг/мл и 174 000 мкг/мл × час в день 22. Эти результаты показали, что воздействие было выше на в день 22 по сравнению с днем 1, что указывает на некоторое накопление антитела.

[0489] Концентрация антитела к сортилину в СМЖ у этих животных варьировала от 0,03% до 0,12% от наблюдаемой в плазме, что согласуется с распределением других антител в СМЖ (Pestalozzi et al., (2000) J Clin Oncol 18(11):2349-51; Petereit et al., (2009) Mult Scler 15(2):189-92).

Пример 2: ФК и ФД антител к сортилину у здоровых добровольцев

[0490] В этом примере исследовали фармакокинетику и фармакодинамику вводимого внутривенно антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS у людей.

Материалы и методы

[0491] Для изучения фармакокинетики и фармакодинамики вводимого внутривенно антитела к сортилину у людей было проведено следующее клиническое исследование фазы 1а с участием людей.

[0492] В эти исследования были включены шесть когорт здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, которым вводили однократную дозу антитела к сортилину (или плацебо-контроль) в виде внутривенной инфузии в течение около одного часа. Каждая когорта включала по меньшей мере 8 здоровых добровольцев, по меньшей мере 6 субъектам вводили антитело к сортилину и по меньшей мере 2 субъектам вводили плацебо-контроль. Уровни доз антител, используемые для шести когорт, составляли 2 мг/кг, 6 мг/кг, 15 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг. В двух отдельных когортах проводились исследования в дозе 60 мг/кг для изучения воздействия на спинномозговую жидкость (СМЖ) в различные моменты времени после введения дозы, как описано ниже.

[0493] У субъектов в разные моменты времени проводили забор крови для получения концентрации антител к сортилину в плазме и проведена люмбальная пункция для забора СМЖ для измерения фармакокинетики; для получения уровня экспрессии SORT1 на лейкоцитах (WBCs), измерения фармакодинамики; и для получения концентрации PGRN, измерения фармакодинамики. Для проведения измерений СМЖ проводились люмбальные пункции у субъектов, которым вводились антитела в дозе 15

мг/кг или выше. Концентрации антител к сортилину (ФК) и концентрации PGRN (ФД) определяли в образцах СМЖ.

[0494] Концентрации антител к сортилину анализировали с применением анализа ELISA со специфическими антиидиотипическими антителами к сортилину. Концентрации PGRN анализировали с помощью доступного на рынке набора ELISA, а уровни SORT1 в лейкоцитах анализировали с помощью анализа ELISA и нормализовали по концентрации белка.

[0495] Во всех когортах здоровых добровольцев в день 1 исследования вводили антитело к сортилину или плацебо, а в дни 1, 2, 3, 6, 8, 13, 18, 30, 43, 57, 85 и 113 исследования у субъектов проводили забор образцов крови для определения ФК и ФД. Образцы СМЖ были получены в дни 1 (до введения дозы), 2 и 13 исследования от трех когорт (когорты доз 15 мг/кг, 30 мг/кг, 60 мг/кг). Образцы СМЖ были получены от второй когорты субъектов, которым вводили дозу 60 мг/кг в дни 1 (до введения дозы), 25 и 43 исследования.

Результаты

[0496] В общей сложности пятидесяти здоровым добровольцам была введена однократная доза антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS.

Фармакокинетика в плазме

[0497] Данные фармакокинетики в плазме для когорт с возрастающей дозой у здоровых добровольцев, включая данные по меньшей мере через 30 дней после введения дозы для всех когорт, представлены в **таблице 4**. Антитело к сортилину, введенное здоровым добровольцам, показало приблизительно пропорциональное дозе значение C_{\max} (т. е. 47,2 мкг/мл при 2 мг/кг; 1540 мкг/мл при 60 мг/кг). Результаты также показали, что при повышении уровня дозы антитела к сортилину с 2 мг/кг до 60 мг/кг клиренс антитела из плазмы снижался, период полужизни в плазме увеличивался, а общее воздействие в плазме (рассчитываемое как $AUC_{0-\infty}$) увеличивалось нелинейным образом. Примечательно, что конечный период полужизни антитела к сортилину в плазме был коротким при всех протестированных дозах, от 29,6 часов (1,2 дня) при дозе 2 мг/кг до 190 часов (7,9 дня) при дозе 60 мг/кг.

Таблица 4. Фармакокинетика в плазме антитела к сортилину, вводимого в виде однократной дозы

(средние значения представлены для каждого уровня дозы).

Уровень дозы	C_{\max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (ч*мкг/мл)	CL (л/ч)	$t_{1/2}$ в часах (дни)
2 мг/кг	47,2	2700	0,0531	29,6 часов (1,2 дня)
6 мг/кг	140	13 200	0,0424	51,2 часов

				(2,1 дня)
15 мг/кг	412	52 400	0,0232	86,4 часов (3,6 дня)
30 мг/кг	830	135 000	0,0181	119 часов (5 дня)
60 мг/кг #1	1540	307 000	0,0138	190 часов (7,9 дня)
C _{max} - максимальная концентрация; AUC _{0-inf} - AUC от момента времени 0, экстраполированного до бесконечности; CL - клиренс; t _{1/2} конечный период полужизни.				

[0498] Дальнейший анализ результатов ФК в плазме в **таблице 4** представлен в **таблице 5**.

Таблица 5. Дальнейший анализ фармакокинетики в плазме антитела к сортилину, вводимого в виде однократной дозы

(средние значения представлены для каждого уровня дозы).

Уровень дозы (n)	C _{max} (мкг/мл)	AUC _{inf} (ч*мкг/мл)	CL (мл/ч)	t _{1/2} (дни)
2 мг/кг (7)	46,8	2640	51,5	1,2
6 мг/кг (6)	128	12 900	40,6	2,0
15 мг/кг (6)	409	52 100	23,0	3,5
30 мг/кг (6)	819	134 000	18,0	4,8
60 мг/кг (12)	1640	327 000	13,4	6,7
Приведены геометрические средние значения.				

[0499] В совокупности эти результаты показали, что при протестированных дозах антитело к сортилину выводится быстрее, чем другие терапевтические антитела аналогичного класса, что неожиданно продемонстрировало более короткий период полужизни антитела к сортилину по сравнению с другими антителами аналогичного класса (Ovasik, M and Lin, L, (2018) Clin Transl Sci 11, 540-552). Короткий период полужизни антитела позволил предположить, что оно не может быть применимо в терапевтических целях.

Фармакокинетика в СМЖ

[0500] Предварительные данные ФК в СМЖ для трех когорт здоровых добровольцев, которым вводили однократную возрастающую дозу, у которых проводили забор СМЖ, показаны ниже в **таблице 6**.

[0501] Концентрации антитела к сортилину в СМЖ снижались с течением времени от 30 часов после введения дозы до 12 дней после введения дозы как в когортах дозы 15 мг/кг, так и в когортах дозы 30 мг/кг (**таблица 6**). Эти результаты показали, что концентрация антител к сортилину в СМЖ достигла пика за 12 дней до введения дозы у здоровых добровольцев, которым вводили 15 мг/кг или 30 мг/кг антитела. Напротив, концентрации антитела к сортилину в СМЖ увеличивались в период от 30 часов после введения дозы до 12 дней после введения дозы в когортах, которым вводили дозу 60 мг/кг (**таблица 6**).

Таблица 6. Концентрации в СМЖ антитела к сортилину (нг/мл), вводимого в виде однократной дозы

(средние значения представлены для каждого уровня).

Уровень дозы	До введения дозы	Через 30 часов после введения дозы Номинальное время (мкг/мл)	Через 12 дней после введения дозы Номинальное время (мкг/мл)
15 мг/кг	0 (Н/П)	42,4	35,6
30 мг/кг	0 (Н/П)	264	214
60 мг/кг #1	0 (Н/П)	587	973

[0502] Кроме того, концентрации антител в СМЖ во второй когорте здоровых добровольцев, которым вводили дозу 60 мг/кг, были измерены через 24 дня и 42 дня после введения дозы, что показало, что антитела к сортилину присутствуют в СМЖ в таком же количестве через 42 дня после введения дозы (**таблица 7**).

Таблица 7. Концентрации в СМЖ антитела к сортилину (нг/мл), вводимого в виде однократной дозы (средние значения представлены для каждого уровня).

Уровень дозы	До введения дозы	Через 24 дня после введения дозы Номинальное время (мкг/мл)	Через 42 дня после введения дозы Номинальное время (мкг/мл)
60 мг/кг #2	0 (Н/П)	243,0	37,8

[0503] Было определено процентное отношение концентрации в СМЖ в процентах к концентрации антитела к сортилину в плазме для доз 15 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг, и

результаты представлены в **таблице 8**.

[0504] Как показано в **таблице 8**, концентрация антител к сортилину в СМЖ через 12 дней после введения дозы составляла 0,09% от наблюдаемой в плазме при дозе 15 мг/кг, 0,12% от наблюдаемой в плазме при дозе 30 мг/кг и 0,26% от наблюдаемой в плазме при дозе 60 мг/кг. Данные результаты показали, что более высокая пенетрантность антитела к сортилину в центральной нервной системе наблюдалась при повышенных дозах.

Таблица 8. Процентное отношение концентрации в СМЖ к концентрации антитела к сортилину в плазме, вводимого в виде однократной дозы (средние значения представлены для каждого уровня).

Уровень дозы	Через 30 часов после введения дозы Номинальное время	Через 12 дня после введения дозы Номинальное время
15 мг/кг	0,01%	0,09%
30 мг/кг	0,04%	0,12%
60 мг/кг #1	0,05%	0,26%

[0505] Дополнительный анализ процентного отношения концентрации в СМЖ к концентрации антитела к сортилину в плазме для доз 15 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг представлен в **таблице 9**.

Таблица 9. Дополнительный анализ процентного отношения концентрации в СМЖ к концентрации антитела к сортилину в плазме, вводимого в виде однократной дозы (средние значения представлены для каждого уровня).

Уровень дозы	День 2	День 13
15 мг/кг	0,01	0,07
30 мг/кг	0,04	0,12
60 мг/кг	0,05	0,27

[0506] В совокупности данные результаты показали, что антитело к сортилину проникало в СМЖ в аналогичной пропорции, что и другие антитела класса IgG, демонстрируя % соотношения ФК в СМЖ и ФК в плазме, соответствующий другим терапевтическим моноклональным антителам.

Фармакодинамика в крови

[0507] Было определено влияние антитела к сортилину на уровни SORT1 на лейкоцитах периферической крови и на уровни концентрации PGRN в плазме. В этих

исследованиях уровни SORT1 и PGRN определяли в 5 когортах здоровых добровольцев (2 мг/кг, 6 мг/кг, 15 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг).

[0508] Как показано на **фиг. 3А** (пунктирные линии), введение антитела к сортилину субъектам-людям приводило к снижению уровней экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови.

[0509] Например, у субъектов, которым вводили антитело к сортилину в дозе 2 мг/кг, наблюдалось максимальное снижение уровней экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови приблизительно на 50% по сравнению с исходными уровнями через 5-7 дней после введения антитела. У субъектов, которым вводили антитело к сортилину в дозе 6 мг/кг, 15 мг/кг, 30 мг/кг или 60 мг/кг, наблюдалось максимальное снижение уровней экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови приблизительно на 70% по сравнению с исходными уровнями через 12-17 дней после введения антитела. Снижение уровней экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови сохранялось в течение более длительных периодов времени после введения антитела с каждой повышенной дозой антитела к сортилину. Самое продолжительное устойчивое снижение уровней экспрессии SORT1 произошло более чем через 40 дней после введения антитела в группе, получавшей дозу 60 мг/кг.

[0510] Дальнейший анализ уровней экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови после введения антитела к сортилину субъектам-людям представлен на **фиг. 3В**.

[0511] Кроме того, как показано на **фиг. 3А** (сплошные линии), введение антитела к сортилину субъектам-людям приводило к увеличению уровней PGRN в плазме.

[0512] Например, повышенные уровни концентрации PGRN в плазме наблюдались у всех субъектов-людей, которым вводили однократную в/в дозу антитела к сортилину. Как показано на **фиг. 3А**, повышенные уровни концентрации PGRN в плазме наблюдались у субъектов, получавших все дозы антител к сортилину. Максимальные концентрации PGRN в плазме наблюдались через 5-12 дней после введения антител. Максимальное увеличение процентного изменения по сравнению с исходным уровнем было статистически значимым по сравнению с объединенными образцами плацебо для каждой из 5 когорт; увеличение уровней концентрации PGRN в плазме варьировалось от 1,29 до 2,14 раза по сравнению с исходным уровнем (1-кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем соответствует 100% увеличению по сравнению с исходным уровнем). Уровни PGRN в плазме оставались повышенными в течение все более длительного периода времени после введения антитела к сортилину дозозависимым образом. Продолжительность повышенных уровней PGRN в плазме варьировалась от 40 до 42 дней и более при дозах антител к сортилину 30 мг/кг и 60 мг/кг, что указывает на то, что наблюдаемое повышение уровней PGRN в плазме было более устойчивым при самых высоких уровнях доз антител.

[0513] Дальнейший анализ уровней PGRN в плазме после введения антитела к сортилину субъектам-людям представлен на **фиг. 3С**.

Фармакодинамика в СМЖ

[0514] Также определяли влияние антитела к сортилину на уровни концентрации PGRN в СМЖ. Данные фармакодинамики в отношении уровней концентрации PGRN в СМЖ были получены от 4 когорт здоровых добровольцев, которым вводили дозы 15 мг/кг, 30 мг/кг или 60 мг/кг. В трех когортах (15 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг) забор образцов СМЖ у субъектов-людей проводили до введения дозы, а затем через около 30 часов (в день 2) и через 12 дней после введения антител (в день 13). В этих трех когортах шесть субъектов получали плацебо, и у них были взяты образцы СМЖ через около 30 часов и 12 дней после введения плацебо. В четвертой когорте вводили дозу 60 мг/кг, а забор образцов СМЖ у этих субъектов проводили до введения дозы, в день 25 и день 43. Двое субъектов из этой четвертой когорты получали плацебо, а забор образцов СМЖ у них проводили до введения дозы, в день 25 и день 43. Эта дополнительная когорта с введением дозы 60 мг/кг была добавлена в исследование для дальнейшей оценки продолжительности влияния антитела к сортилину на уровень концентрации PGRN в СМЖ.

[0515] Как показано на **фиг. 4А**, статистически значимое увеличение уровней концентрации PGRN в СМЖ (по сравнению с уровнями концентрации PGRN, наблюдаемыми на исходном уровне) наблюдалось в оба исследованных момента времени после введения дозы (30 часов и 12 дней) для первых трех когорт. Максимальное повышение уровня PGRN в СМЖ наблюдалось через 12 дней после введения антитела к сортилину. Через 12 дней после введения антитела к сортилину уровни концентрации PGRN в СМЖ увеличились в 0,57 раза для дозы 15 мг/кг, в 0,84 раза для дозы 30 мг/кг и в 1,13 раза для дозы 60 мг/кг по сравнению с исходным уровнем (1-кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем соответствует 100%-ному увеличению по сравнению с исходным уровнем). Гистограмма, показывающая процентное изменение уровней PGRN в СМЖ для когорт, получавших дозы 15 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг, представлена на **фиг. 4В**.

[0516] Как указано выше, образцы СМЖ были получены от субъектов из четвертой когорты (60 мг/кг) до введения дозы и в дни 25 и 43 (*т. е.* в дни 24 и 42 после введения антитела). Среднее увеличение концентрации PGRN в СМЖ в 0,83 и 0,23 раза по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в день 25 и день 43, соответственно. Эти результаты показаны на **фиг. 4А** как процентное изменение по сравнению с исходным уровнем в день 25 и день 43 для дозы 60 мг/кг и для плацебо.

[0517] Кроме того, уровни PGRN были проанализированы в образцах СМЖ, полученных от субъектов в обеих когортах, получавших дозу 60 мг/кг, в период до введения дозы и через 42 дня после введения дозы. Эти результаты показаны на **фиг. 4С**, как процентное изменение от исходного уровня.

[0518] Эти результаты показали, что введение антитела к сортилину повышало уровни концентрации PGRN в СМЖ у людей и, что повышенные уровни концентрации PGRN в СМЖ сохранялись в течение по меньшей мере 24 дней после однократного внутривенного дозы антитела к сортилину в дозе 60 мг/кг.

[0519] В целом, несмотря на короткий период полужизни в плазме, введение S-60-15.1 [N33T] LALAPS показало многообещающие фармакодинамические эффекты у людей, такие как снижение экспрессии SORT1 на лейкоцитах и повышение уровня PGRN в плазме и в СМЖ. Неожиданно эти терапевтические эффекты сохранялись в течение длительного периода времени у субъектов-людей. Таким образом, было продолжено дальнейшее исследование антител у людей.

Сводные данные по безопасности

[0520] Антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в целом продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость при всех вводимых дозах. Не наблюдалось дозолимитирующих побочных эффектов, серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с приемом препарата, или дозолимитирующей токсичности (ДЛТ). Большинство нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), были легкой или средней степени тяжести. Не наблюдалось явных дозозависимых тенденций нежелательных явлений. Наиболее частыми НЯВЛ были постпункционный синдром (люмбальные пункции выполняли, начиная с уровня дозы 15 мг/кг), боль в месте пункции, головная боль, анемия и рвота. В **таблице 10** представлены наблюдаемые нежелательные явления в исследовании фазы 1.

Таблица 10. Анализ безопасности антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS, вводимого в указанных дозах.

	Плацебо n (%) [E]	2 мг/кг n (%) [E]	6 мг/кг n (%) [E]	15 мг/кг n (%) [E]	30 мг/кг n (%) [E]	60 мг/кг n (%) [E]
Подвергнутые воздействию здоровые добровольцы	12	7	6	6	6	13
Любое НЯВЛ	8 (66,7) [18]	2 (28,6) [5]	5 (83,3) [9]	4 (66,7) [7]	5 (83,3) [16]	8 (61,5) [15]
Любое связанное с лечением НЯВЛ	1 (8,3) [1]	0	0	0	1 (16,7) [1]	0
Степень тяжести НЯВЛ						
Легкая (Степень согласно ВОЗ 1)	0 [4]	0 [1]	2 (33,3) [4]	1 (16,7) [4]	0 [6]	3 (23,1) [4]
Умеренная (Степень согласно ВОЗ 2)	7 (58,3) [13]	2 (28,6) [4]	3 (50,0) [5]	3 (50,0) [3]	5 (83,3) [10]	4 (30,8) [10]
Тяжелая	0	0	0	0	0	0

(Степень согласно ВОЗ 3)						
Угрожающая жизни (Степень согласно ВОЗ 4)	1 (8,3) [1]	0	0	0	0	1 (7,7) [1]
Наиболее частое НЯВЛ						
Постпункционный синдром*	2 (16,7) [4]	0	0	1 (16,7) [1]	3 (50,0) [3]	3 (23,1) [3]
Боль в месте пункции	2 (16,7) [2]	0	0	0	0	3 (23,1) [3]
Головная боль	0	0	0	0	3 (50,0) [3]	1 (7,7) [1]
Анемия	1 (8,3) [1]	0	0	1 (16,7) [1]	1 (16,7) [1]	0
Рвота	0	1 (14,3) [1]	0	0	1 (16,7) [1]	1 (7,7) [1]

Исследование фазы 1b

[0521] В продолжающемся открытом исследовании фазы 1b бессимптомным носителям мутаций в гене *гранулине* (aFTD-GRN) вводили однократную дозу антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в дозе 60 мг/кг. Забор образцов СМЖ проводили до приема дозы, а также через 12 дней и 24 дня после введения дозы (в день 1 исследования (до приема дозы) и в дни 13 и 25 исследования). Носителям мутаций в гене *гранулине* с наличием клинического проявления заболевания (FTD-GRN) вводили антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS трижды в дозе 30 мг/кг, q2w (один раз в две недели). Забор образцов СМЖ проводили до введения дозы и через 56 дней после введения (в день 1 исследования (до введения дозы) и в день 57 исследования) или через около 4 недели после введения последней дозы. Образцы плазмы были получены в несколько моментов времени в ходе исследования для анализа уровней PGRN. Цели этого исследования заключались в оценке безопасности и переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики у носителей мутации в гене *гранулине* и у пациентов с ЛВД с мутацией в гене *гранулине*. Поисковые цели этого исследования включали анализ биомаркеров.

Результаты

Субъекты исследования

[0522] Трем субъектам с aFTD-GRN внутривенно вводили антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в однократной дозе 60 мг/кг.

[0523] Шести пациентам с FTD-GRN в/в вводили антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS трижды в дозе 30 мг/кг, q2w (один раз в две недели).

[0524] Антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в целом продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость у носителей GRN.

Уровни PGRN в плазме

[0525] Процентное изменение уровней PGRN в плазме в указанные дни после введения дозы представлено на **фиг. 5А** для одного субъекта с aFTD-GRN и трех пациентов с FTD-GRN.

Уровни PGRN в СМЖ

[0526] Процентное изменение уровней PGRN в СМЖ у одного субъекта с aFTD-GRN (день 13 исследования) и трех пациентов с FTD-GRN (день 57 исследования) представлено на **фиг. 5В**.

[0527] Концентрация PGRN в СМЖ (нг/мл) у здоровых добровольцев и у трех пациентов с FTD-GRN до введения дозы и в день 57 исследования представлена на **фиг. 5С**.

Выводы

[0528] Результаты этого продолжающегося исследования фазы 1b продемонстрировали, что антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в целом является безопасным и хорошо переносится вплоть до максимальной дозы 60 мг/кг. Кроме того, результаты показывают, что антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS вызывает дозозависимое и длительное повышение уровней PGRN как в плазме, так и в СМЖ носителей мутации в гене GRN (**фиг. 5А-5В**). Более того, антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS восстанавливало уровни PGRN в СМЖ пациентов с FTD-GRN до уровней, сравнимых с нормальным диапазоном, наблюдаемым у здоровых добровольцев (**фиг. 5С**).

Пример 3. Исследование фазы 2 для оценки антитела к сортилину у гетерозиготных носителей мутаций в гене гранулине или C9orf72, вызывающих лобно-височную деменцию.

[0529] В этом примере описывается многоцентровое открытое исследование фазы 2 для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS у гетерозиготных носителей мутаций в гене *гранулине* или *C9orf72*, вызывающих лобно-височную деменцию (ЛВД).

Цели клинического исследования

Первичная цель

[0530] Первичная цель данного исследования заключается в оценке безопасности и переносимости внутривенного (в/в) введения антитела к сортилину в течение 48 недель у носителей мутации в гене GRN, вызывающей ЛВД, с бессимптомным течением и клиническим проявлением и у носителей мутации *C9orf72*, вызывающей ЛВД, с клиническим проявлением.

Вторичные цели

[0531] Вторичные цели данного исследования заключаются в оценке эффекта в/в введения антитела к сортилину в течение 48 недель у носителей мутации в гене GRN,

вызывающей ЛВД, с бессимптомным течением и клиническим проявлением и у носителей мутации C9orf72, вызывающей ЛВД, с клиническим проявлением на основании следующего:

Фармакокинетика (ФК).

Биомаркеры фармакодинамики (ФД):

Уровни концентрации PGRN в плазме и СМЖ в динамике.

Уровни SORT1 на лейкоцитах (WBC) и уровни растворимого SORT1 (sSORT1) в СМЖ в динамике.

Поисковые цели

[0532] Поисковые цели данного исследования заключаются в оценке эффекта в/в введения антитела к сортилину в течение 48 недель у носителей мутации в гене GRN, вызывающей ЛВД, с бессимптомным течением и клиническим проявлением и у носителей мутации C9orf72, вызывающей ЛВД, с клиническим проявлением на основании следующего:

Биомаркеры ФД:

Уровни концентрации в крови, плазме и СМЖ исследовательских биомаркеров нейродегенерации, лизосомальной функции и активности микроглии в динамике.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) измеряет изменения в головном мозге.

Активация микроглии головного мозга.

Корреляции между биомаркерами ФД в исследуемой жидкости, визуализационными показателями ФД и оценками клинических исходов (COA).

[0533] Поисковой клинической целью этого исследования является клиническое прогрессирование, измеряемое посредством COA.

Участники исследования

[0534] В этом исследовании принимает участие приблизительно 32 участника в двух когортах:

Когорта GRN (до 24 участников с бессимптомным течением и с клиническим проявлением; в частности, около 6 участников с бессимптомным течением и около 18 участников с клиническим проявлением), в том числе:

Участники предыдущего исследования фазы I с бессимптомным течением и с клиническим проявлением по изучению антител к сортилину у здоровых добровольцев и гетерозиготных носителей мутации в гене GRN (далее именуемое как «предыдущее исследование фазы I антител к сортилину»).

Носители мутации в гене GRN с впервые выявленными клиническими проявлениями.

Когорта C9orf72 (до 8 пациентов с клиническими проявлениями).

[0535] Участникам назначается исследуемое лечение только в том случае, если они *соответствуют* всем критериям включения и ни одному из критериев невключения.

Критерии включения

[0536] Каждый участник должен соответствовать всем следующим критериям для

участия в этом исследовании:

Ключевые критерии включения

[0537] Категория участников 1: носители мутации в гене GRN, с наличие клинических проявлений, из предыдущего исследования фазы 1 по изучению антитела к сортилину:

Пациент завершил предыдущее исследование фазы 1 по изучению антитела к сортилину до визита в день 57 и не испытывал нежелательных явлений (НЯ), которые, по мнению исследователя, могли бы помешать безопасному участию в этом исследовании.

Все пациенты из предыдущего исследования фазы 1 по изучению антитела к сортилину должны пройти повторный скрининг и соответствовать всем критериям включения/невключения, применимым к данному исследованию.

Пациент соответствует диагностическим критериям возможного поведенческого варианта ЛВД (bvFTD) (Rascovsky et al., (2011) Brain 134(9):2456-2477) или первичной прогрессирующей афазии (ППА) (Gorno et al., (2011) Neurology 76(11):1006-1014). Пациенты с легкой симптоматикой, незначительно влияющей на повседневную активность (*например*, когнитивные нарушения легкой степени, поведенческие нарушения легкой степени), пациенты с bvFTD, если у них имеется 1 или более из 6 поведенческих/когнитивных симптомов, необходимых для диагностики возможного bvFTD (Rascovsky et al., (2011) Brain 134(9):2456-2477), пациенты с bvFTD или ППА с сопутствующим заболеванием двигательных нейронов.

[0538] Категория участников 2: носители мутации в гене GRN, с бессимптомным течением, из предыдущего исследования фазы 1 по изучению антител к сортилину:

Участник завершил предыдущее исследование фазы 1 по изучению антитела к сортилину до визита в день 43 и не испытывал НЯ, которые, по мнению исследователя, могли бы помешать безопасному участию в этом исследовании.

Все участники из предыдущего исследования фазы 1 по изучению антитела к сортилину должны пройти повторный скрининг и *соответствовать* всем критериям включения/невключения, применимым к данному исследованию.

[0539] Категория участников 3: носители мутации в гене GRN, с наличием клинических проявлений, впервые выявленные:

Пациент является носителем мутации в гене GRN с потерей функции, вызывающей FTD-GRN, и знает свой мутационный статус.

Пациент соответствует диагностическим критериям bvFTD или возможного bvFTD (Rascovsky et al., (2011) Brain 134(9):2456-2477) или ППА (Gorno et al., (2011) Neurology 76(11):1006-1014). Пациенты с легкой симптоматикой, незначительно влияющей на повседневную активность (*например*, когнитивные нарушения легкой степени, поведенческие нарушения легкой степени), пациенты с bvFTD, если у них имеется 1 или более из 6 поведенческих/когнитивных симптомов, необходимых для диагностики возможного bvFTD (Rascovsky et al., (2011) Brain 134(9):2456-2477), пациенты с bvFTD или ППА с сопутствующим заболеванием двигательных нейронов.

У пациента легкая степень тяжести заболевания, что определяется посредством: общего балла по клинической рейтинговой шкале деменции (CDR) 1 или менее, и по наличию 1 балла или менее как в домене языка, так и в домене поведения, манеры и личности Шкалы клинической оценки лобно-височной деменции (FCRS).

[0540] Категория участников 4: носители мутации C9orf72, с наличием клинических проявлений, впервые выявленные

Пациент является носителем мутации в виде экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72, вызывающей FTD-C9orf72, и знает свой мутационный статус.

Пациент соответствует диагностическим критериям bvFTD или возможного bvFTD (Rascovsky et al., (2011) Brain 134(9):2456-2477) или ППА (Gorno et al., (2011) Neurology 76(11):1006-1014). Пациенты с легкой симптоматикой, незначительно влияющей на повседневную активность (*например*, когнитивные нарушения легкой степени, поведенческие нарушения легкой степени), пациенты с bvFTD, если у них имеется 1 или более из 6 поведенческих/когнитивных симптомов, необходимых для диагностики возможного bvFTD (Rascovsky et al., (2011) Brain 134(9):2456-2477), пациенты с bvFTD или ППА с сопутствующим заболеванием двигательных нейронов.

У пациента легкая степень тяжести заболевания, что определяется посредством: общего балла по CDR 1 или менее, и по наличию 1 балла или менее как в домене языка, так и в домене поведения, манеры и личности FCRS.

Общие критерии включения

[0541] Каждый участник также должен соответствовать всем следующим критериям для участия в этом исследовании:

Возраст участников от 18 до 80 лет включительно на момент скрининга.

Во время скрининга женщины-участницы не беременны и не кормят грудью, и применимо по меньшей мере одно из следующих условий:

Участница не является женщиной детородного возраста (WOCBP).

Участница является WOCBP и использует приемлемый метод контрацепции в период с момента скрининга до 90 дней после визита в рамках последующего наблюдения.

У WOCBP во время скрининга проводится сывороточный тест на беременность.

Участники мужского пола, если они не стерилизованы хирургическим путем, соглашаются использовать приемлемый метод контрацепции и не становятся донором спермы с дня 1 по день 90 после визита в рамках последующего наблюдения.

Участник находится в хорошем физическом состоянии на основании отсутствия клинически значимых результатов из истории болезни, физикальных обследований (ФО), лабораторных анализов, электрокардиограммы (ЭКГ) и показателей жизненно важных функций.

Участник желает и способен соблюдать протокол исследования.

У участника есть доступное лицо («партнер по исследованию»), которое имеет

частые и достаточные контакты с пациентом (*например*, ≥ 10 часов личного контакта в неделю), может предоставить точную информацию о когнитивных и функциональных способностях участника, соглашается предоставлять информацию во время визитов в исследовательский центр, требующих участия партнера для заполнения СОА, и подписывает необходимую форму согласия.

Критерии невключения

[0542] Участники, соответствующие любому из следующих критериев, исключаются из участия в исследовании:

У участника есть данные в анамнезе о тяжелых аллергических, анафилактических или других реакциях гиперчувствительности на химерные, человеческие или гуманизированные антитела или слитые белки.

У участника в анамнезе есть данные о расстройствах, связанных с употреблением алкоголя или психоактивных веществ (согласно DSM-5, Американская ассоциация психиатров, 2013 г.) за последние 2 года.

Разрешено употребление никотина.

Участник сдал или потерял более 100 мл крови в течение 30 дней до дня 1.

Участнику сделали переливание крови за последний 30 дней до скрининга.

У участника было клинически значимое и/или острое заболевание в течение 5 дней до введения препарата, что может повлиять на оценку безопасности.

Участник перенес операцию, госпитализацию или клинически значимую инфекцию, требующую перорального или внутривенного введения антибиотиков в течение 30 дней до скрининга.

У участника запланирована процедура или операция во время исследования, которые препятствуют его способности проходить обследования в рамках исследования.

У участника в анамнезе есть данные о судорогах, за исключением фебрильных судорог в детстве.

У участника имеется клинически значимое системное иммунодефицитное состояние из-за продолжающегося действия иммунодепрессантов.

У участника имеется большое депрессивное расстройство (за исключением случаев ремиссии и лечения на момент включения в исследование и на протяжении всего исследования) или шизофрения, шизоаффективное расстройство или биполярное расстройство в анамнезе (независимо от текущего или предыдущего лечения).

У участника имеется рак в анамнезе, за исключением следующих условий:

в случае клинического излечения;

не получает активного лечения посредством противоопухолевой терапии или лучевой терапии и вряд ли потребует лечения в последующие 3 год;

считается, что вероятность рецидива низкая.

У участника в анамнезе есть данные о перенесенной или текущей внутричерепной опухоли, имеющей клиническую значимость (*например*, глиома, метастазы в головной мозг).

У участника имеется какое-либо клинически значимое заболевание или отклонение в результатах лабораторных исследований, препятствующее безопасному участию участника в исследовании и его завершению.

У участника положительный результат на поверхностный антиген гепатита В, антитела к вирусу гепатита С или антитела или антиген вируса иммунодефицита человека-1 и -2, или у него в анамнезе есть данные о спирохетозной инфекции ЦНС (*например*, сифилис или боррелиоз).

У участника имеется серьезное заболевание почек, на что указывает результат скрининга на клиренс креатинина <30 мл/мин, рассчитанный центральной лабораторией с использованием формулы Кокрофта - Голта, который остается <30 мл/мин при повторном тестировании.

У участника нарушена функция печени, что подтверждается скринингом на аспаратаминотрансферазу (АСТ) или аланинаминотрансферазу (АЛТ) с результатом ≥ 2 x верхней границы нормы (ВГН) или общего билирубина $\geq 1,5$ x ВГН, и показатели которого остаются выше этих пределов при повторном анализе; другие клинически значимые нарушения синтетической функции.

У участника в течение последних 2 лет было нестабильное или клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание (*например*, инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность класса III или выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

У участника неконтролируемая гипертензия (*например*, артериальное давление (АД), как правило, >140 мм рт.ст. систолическое или >90 мм рт.ст. диастолическое).

У участника в анамнезе есть данные или на данный момент имеются клинически значимые отклонения на ЭКГ, включая полную блокаду левой ножки пучка Гиса, блокаду сердца второй или третьей степени или признаки предшествующего инфаркта миокарда.

У участника имеется скорректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Базетта Fridericia (QTcF), который составляет >450 мс для участников мужского пола и >470 мс для участников женского пола, о чем свидетельствуют как минимум 2 ЭКГ с интервалом в 5 минут.

У участника в анамнезе есть желудочковые аритмии или факторы риска развития желудочковых аритмий, таких как структурное заболевание сердца (*например*, тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия левого желудочка), ишемическая болезнь сердца (симптоматическая или с ишемией, подтвержденной диагностическим тестом), клинически значимые нарушения электролитного баланса (*например*, гипокалиемия, гипомagneмия, гипокальциемия) или внезапная необъяснимая смерть в семейном анамнезе или синдром удлиненного интервала QT.

У участника есть противопоказания к люмбальной пункции твердой мозговой оболочки, включая коагулопатию, сопутствующую антикоагулянтную терапию (за исключением ингибиторов тромбоцитов, таких как аспирин), тромбоцитопению или другие факторы, препятствующие безопасному проведению люмбальной пункции.

У участника имеется деменция или более легкий симптоматический синдром (*например*, когнитивные нарушения легкой степени, поведенческие нарушения легкой степени или двигательные нарушения легкой степени) по причине патологического состояния, отличного от ЛВД, включая, без ограничения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, болезнь Гентингтона или сосудистую деменцию.

У участника в анамнезе или имеется клинически выраженное сосудистое заболевание, потенциально поражающее головной мозг (*например*, клинически значимый стеноз или бляшки в сонной или позвоночной артерии, аневризма аорты, внутричерепная аневризма, кровоизлияние в головной мозг, артериовенозная мальформация), которое может повлиять на когнитивную функцию.

У участника в анамнезе или имеется симптоматическая церебральная ишемия за последние 2 года или задокументированное острое событие в истории болезни в течение последних 6 месяцев, соответствующее транзиторной ишемической атаке.

У участника в анамнезе была тяжелая, клинически значимая (стойкий неврологический дефицит или структурное повреждение головного мозга) травма ЦНС (*например*, ушиб головного мозга).

У участника есть любое другое тяжелое или нестабильное заболевание, которое, как ожидается, будет прогрессировать, рецидивировать или измениться до такой степени, что это может подвергнуть участника особому риску, в значительной степени исказить оценку клинического или психического состояния участника, помешать участнику завершить оценку в рамках исследования или потребует эквивалентного ухода в стационаре или ухода в специализированном учреждении.

Участник не может переносить процедуры МРТ или имеет противопоказания к МРТ, включая, без ограничения, наличие кардиостимуляторов, клипс для аневризм, искусственных сердечных клапанов, ушных имплантатов или инородных металлических предметов в глазах, коже или теле, которые могут являться противопоказанием для проведения МРТ; или любой другой клинический анамнез или результаты обследования, которые могут представлять потенциальную опасность в сочетании с МРТ.

Критерии, связанные с приемом лекарственных препаратов

[0543] Следующие лекарственные препараты запрещены в течение заранее установленного периода времени до начала исследования, как указано, и в течение всего периода участия в исследовании (участники, которые начинают принимать эти лекарственные препараты во время исследования, прекращают участие в исследовании):

Любое продолжительное использование лекарственных препаратов, которые, как известно, нарушают сознание или познание, за исключением случаев, когда эти лекарственные препараты необходимы для лечения заболеваний с одобрения медицинского наблюдателя. Прерывистый или кратковременный прием (<1 недели) этих препаратов может быть разрешен, но должен быть прекращен за 2 дня или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что длится дольше, до любой когнитивной или поведенческой оценки, за исключением оценки речи в лаборатории Winterlight Lab Speech

Assessment (WLA) или Summerlight Lab Speech Assessment (SLA). Применение каннабиноидов запрещено в течение 24 часов до любой когнитивной или поведенческой оценки, за исключением WLA или SLA.

Любая экспериментальная активная иммунотерапия (вакцина), которая находится на стадии оценки для предотвращения или отсрочки снижения когнитивных функций.

Любая пассивная иммунотерапия (иммуноглобулин) или другой биологический агент длительного действия, который находится на стадии оценки для предотвращения или отсрочки снижения когнитивных функций в течение 1 года после скрининга. Участие в предыдущем исследовании фазы 1 по изучению антител к сортилину, о котором говорилось выше, не относится к этому критерию.

Препарат из клинического исследования (кроме предыдущего исследования фазы 1 по изучению антитела к сортилину) в течение 30 дней до введения препарата в рамках этого исследования (день 1); применение любой экспериментальной пероральной терапии в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения до дня 1, в зависимости от того, что длится дольше; применение любой биологической терапии в течение 12 недель или 5 периодов полувыведения до дня 1, в зависимости от того, что длится дольше; или любое другое исследуемое лечение в течение 5 периодов полувыведения или 3 месяцев скрининга, в зависимости от того, что длится дольше. Участники, получавшие экспериментальную терапию, не имеющую периода полувыведения, например, вакцину, завершили эту терапию не менее чем за 12 недель до дня 1.

Стандартные антипсихотические или нейролептические препараты в течение 6 месяцев после скрининга, за исключением кратковременного лечения по непсихиатрическим показаниям (*например*, рвоты).

Антикоагулянты (кумадин, гепариноиды, аликсабан) в течение 3 месяцев после скрининга.

Разрешены антитромбоцитарные препараты (*например*, аспирин, дипиридамо́л).

Системная иммуносупрессивная терапия или в случае предположения о том, что ее проведение потребуется во время исследования.

Применение преднизолона ≤ 10 мг/день или эквивалентного кортикостероида разрешено, если состояние стабильно в течение по меньшей мере 3 месяцев до включения в исследование, уровень гемоглобина >9 г/дл, количество лейкоцитов $>3000/\text{мм}^3$, абсолютное количество нейтрофилов $>1500/\text{мм}^3$, а количество тромбоцитов $>100\,000/\text{мм}^3$.

Хроническое употребление опиатов или опиоидов (включая опиоидные препараты длительного действия) в течение 3 месяцев после скрининга.

Периодическое краткосрочное применение (<1 недели) опиоидных препаратов короткого действия для снятия боли разрешено, за исключением случаев, когда это происходит в течение 2 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что длится дольше) перед любой нейрокогнитивной оценкой.

Любые стимулирующие препараты (амфетамин, препараты метилфенидата или модафинил) в течение 1 месяца после скрининга и на протяжении всего исследования.

Хроническое употребление барбитуратов или снотворных за 3 месяца до скрининга.

Периодическое краткосрочное (<1 нед) применение бупирона или снотворных препаратов короткого действия для лечения бессонницы или беспокойства разрешено, за исключением случаев, когда это происходит в течение 2 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что длится дольше) перед любой нейрокогнитивной оценкой.

Дизайн исследования

[0544] В этом многоцентровом открытом исследовании фазы 2 будут оцениваться безопасность, переносимость, фармакокинетика, фармакодинамика и влияние на СОА антитела к сортилину у бессимптомных носителей и пациентов с наличием клинических проявлений, гетерозиготных по мутации в гене GRN с потерей функции, вызывающей ЛВД и у пациентов с наличием клинических проявлений с мутациями в виде экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72, вызывающими ЛВД.

[0545] Как показано на **фиг. 6**, исследование включает период скрининга (в течение 6 недель до дня 1), период лечения (48 недель) и период последующего наблюдения (12 недель после последней дозы антитела к сортилину) с визитом в рамках последующего наблюдения на неделе 61 (завершение исследования).

Лечение в рамках исследования и последующее наблюдение

[0546] Все зарегистрированные участники проходят оценку на исходном уровне с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), дополнительной ТSPO-ПЭТ визуализации, забора биологической жидкости для измерения биомаркера ФК, люмбальной пункции для забора СМЖ, оценок безопасности и нескольких СОА.

[0547] Пациентам в когорте GRN и когорте C9orf72 (см. раздел «Участники исследования» выше) вводят антитело к сортилину внутривенно в дозе 60 мг/кг в день 1 и затем каждые четыре недели (q4w) в общей сложности 13 доз (48-недельный период лечения), до недели 49 включительно. Антитело к сортилину вводят внутривенно в течение приблизительно 60 минут. За участниками проводят наблюдение в течение по меньшей мере 60 минут после окончания внутривенной инфузии и завершения всех мероприятий, запланированных на этот день визита. Инструкции по приготовлению дозированного раствора приведены отдельно в фармацевтическом руководстве.

[0548] Когнитивное и функциональное тестирование, включая участника и партнера по исследованию, проводится во время скрининга, каждые 12 недель после оценки на исходном уровне (*т. е.* на неделе 13, 25 и 37) и во время визита для завершения исследования на неделе 61 (или визите досрочного завершения участия в исследовании).

[0549] Визуализационное исследование проводится во время скрининга, на неделе 13, неделе 25 и во время визита для завершения исследования на неделе 61 (или визите досрочного завершения участия в исследовании). Люмбальная пункция для забора СМЖ проводится при скрининге на неделе 25 и во время визита для завершения исследования на неделе 61.

[0550] Участники должны пройти оценочный визит в рамках последующего

наблюдения после окончания 48-недельного периода лечения и через 12 недель после введения последней дозы (неделя 61), за исключением тех участников, которые отозвали согласие на участие в исследовании. Если участник исключен из участия в исследовании по причине НЯ, явление отслеживается до тех пор, пока оно не будет устранено. Кроме того, о серьезных НЯ (СНЯ), считающихся связанными с исследуемым препаратом или радиофармпрепаратом, которые возникают в любое время в ходе исследования, сообщается до разрешения, отзыва согласия участника, потери для последующего наблюдения или смерти, в зависимости от того, что применимо.

[0551] Оценки МРТ, необязательной TSPO-ПЭТ визуализации, забор биологической жидкости для измерения биомаркера ФД, люмбальная пункция для забора СМЖ и несколько СОА проводятся во время лечения и периода последующего наблюдения.

Оценка необязательной TSPO-ПЭТ визуализации

[0552] Необязательное поисковое исследование для оценки активации микроглии головного мозга, измеренной с помощью TSPO-ПЭТ визуализации, проводится для оценки изменений в активации микроглии головного мозга после внутривенного введения антитела к сортилину. TSPO-ПЭТ-сканирование на исходном уровне выполняется до введения дозы антитела к сортилину только после того, как пациент продемонстрировал соответствие критериям участия в исследовании на основании завершения всех других скрининговых оценок на неделе 13 и визита для завершения исследования на неделе 61.

Исследуемый препарат

[0553] Антитело к сортилину (исследуемый препарат) представлено в виде жидкого раствора, составленного в концентрации 50 мг/мл в водном растворе, содержащем антитело к сортилину в 20 мМ гистидина/гистидина HCl, 7,5% (мас./об.) сахарозы и 0,02 (мас./об.) полисорбата-80 при pH 5,5.

Сопутствующая и предшествующая терапия

[0554] В ходе исследования участники продолжают использовать разрешенные прописанные лекарственные препараты, выявленные во время процедур скрининга, в соответствии с критериями включения и невключения в исследование. Участникам не рекомендуется принимать какие-либо новые лекарственные препараты, как выписанные по рецепту, так и отпускаемые без рецепта, без консультации с исследователем, если только новый лекарственный препарат не требуется для экстренного применения.

[0555] Любой сопутствующий лекарственный препарат, который считается необходимым для благополучия участника во время исследования, назначается по усмотрению исследователя.

[0556] Прием любого лекарственного препарата ограниченного применения прекращается в соответствии с критериями включения и невключения в исследование; участники, которые начинают принимать эти лекарственные препараты во время исследования, отстраняются от исследуемого лечения по усмотрению медицинского наблюдателя спонсора.

Вывод пациента из исследования

[0557] Участник прекращает прием исследуемого препарата или лечение в рамках исследования в любое время, если продолжение его участия не отвечает его интересам. Ниже приведен список возможных причин прекращения приема исследуемого препарата или исследуемого лечения:

Участник не соблюдает протокол.

Участник потерян для периода последующего наблюдения.

Участник отзывает согласие.

У участника имеется серьезное или непереносимое НЯ, которое, по мнению исследователя, требует отмены исследуемого лечения.

Возникновение сопутствующего заболевания, которое, по мнению исследователя, в значительной степени влияет на оценку клинического состояния или безопасности.

Применение неразрешенного сопутствующего лекарственного препарата.

Беременность.

На усмотрение исследователя.

Смерть

[0558] Если участник прекращает участие по причине НЯ или СНЯ, явление отслеживается до тех пор, пока оно не будет устранено.

[0559] Участники, выведенные из исследования, заменяются после консультации с исследователем.

Оценки в рамках исследования

Конечные точки исследования

Первичные конечные точки безопасности

[0560] Чтобы оценить потенциальное влияние кумулятивного воздействия на профиль безопасности антитела к сортилину, по дозе оценивают следующее, например, с применением тертилей фактической дозы (нормализованной по массе):

Частота, характер и тяжесть НЯ и СНЯ.

Частота прекращения лечения и прекращения участия в исследовании по причине НЯ.

Отклонения от нормы, выявленные в ходе физикального обследования.

Отклонения от нормы при неврологическом обследовании.

Изменения показателей жизненно важных функций по сравнению с исходным уровнем с течением времени.

Изменения на ЭКГ по сравнению с исходным уровнем с течением времени.

Отклонения от нормы на МРТ после введения дозы по сравнению с исходным уровнем.

Изменения в результатах клинических лабораторных тестов по сравнению с исходным уровнем с течением времени.

Шкала отслеживания суицидальности Шихана (Sheehan-STS).

Частота возникновения ADA к антителу к сортилину.

Вторичные конечные точки ФК

[0561] Вторичные конечные точки ФК этого исследования:

Концентрация антитела к сортилину в сыворотке в определенные моменты времени.

ФК параметры антитела к сортилину.

C_{\max} .

C_{trough} .

AUC_{ss} .

[0562] Вторичными конечными точками биомаркера ФК в этом исследовании являются:

Общее изменение по сравнению с исходным уровнем PGRN в СМЖ.

Общее изменение по сравнению с исходным уровнем PGRN в плазме.

Общее изменение по сравнению с исходным уровнем SORT1 на лейкоцитах и sSORT1 в СМЖ.

[0563] Конечными точками поискового биомаркера ФД в этом исследовании являются:

Общее изменение по сравнению с исходным уровнем поисковых биомаркеров нейродегенерации, лизосомальной функции и микроглиальной активности в крови, плазме и СМЖ.

Измерения глобальной и регионарной атрофии головного мозга на МРТ.

Нейровоспаление, оцененное с помощью TSPO-ПЭТ (только для участников, согласившихся участвовать в необязательной визуализационной оценке).

Корреляции между биомаркерами в исследуемой жидкости, визуализационными показателями и СОА.

[0564] Поисковыми клиническими конечными точками этого исследования являются:

Общее изменение по сравнению с исходным уровнем показателей инструментов в ходе СОА.

Клиническая рейтинговая шкала ЛВД (FCRS).

Шкала оценки лобно-височной деменции (FRS).

Шкала общего клинического впечатления (CGI-I).

Нейропсихиатрический опросник (НПИ).

Тест на выстраивание числовой и цветовой последовательности (СТТ), часть 2.

Повторяемая батарея тестов по оценке нейропсихологического состояния (RBANS).

Система исполнительных функций Делиса - Каплана (D-KEFS; только словесно-цветовая интерференция).

Индекс межличностной реактивности.

Оценки речи Winterlight и Summerlight Lab (WLA и SLA; только для участников, согласившихся участвовать в этих необязательных оценках).

Анализируемые популяции

[0565] Зарегистрированная популяция. Зарегистрированная популяция состоит из всех участников, которые подписали форму информированного согласия и соответствуют критериям участия в исследовании. Зарегистрированная популяция используется для популяции исследования и обобщенных данных по СОА.

[0566] Популяция для анализа безопасности. Популяция для анализа безопасности состоит из всех участников, получивших по меньшей мере 1 дозу антитела к сортилину. Популяция для анализа безопасности используется для сводных данных по безопасности.

[0567] Популяция для фармакокинетического анализа. Популяция для фармакокинетического анализа включает всех участников в популяции для оценки безопасности, которые имеют адекватные оценки для определения по меньшей мере 1 фармакокинетического параметра. Популяция для анализа ФК используется для сводных данных по ФК.

[0568] Популяция для анализа ФД. Популяция для анализа ФД включает всех участников популяции для анализа безопасности, у которых есть как исходная, так и по меньшей мере 1 оценка ФД после введения дозы. Популяция для анализа ФД используется для обобщенных данных по всем действиям по анализу ФД.

[0569] Популяция для оценки биомаркеров. Популяция для оценки биомаркеров состоит из всех участников популяции для оценки безопасности, у которых есть как исходное, так и по меньшей мере 1 измерение после введения дозы по меньшей мере 1 параметра биомаркера ФД. Популяция для оценки биомаркеров ФД используется для сводных данных по поисковым биомаркерам ФД.

[0570] Описательная статистика используется для оценки клинически значимых сопутствующих результатов (например, НЯ, связанные с исследуемым препаратом, приводящие к отмене исследуемого препарата, или СНЯ, связанные с исследуемым препаратом).

[0571] За исключением конечных точек безопасности, все остальные конечные точки исследования, указанные выше, обобщены по носителям мутации в гене GRN по сравнению с носителями мутации C9orf72.

Методология статистического анализа

[0572] Статистический анализ проводят с использованием программного обеспечения SAS версии 9.4 или выше (SAS Institute Inc., Кэри, штат Северная Каролина, США). Для категориальных переменных представлены частоты и проценты. Непрерывные переменные обобщаются с применением описательной статистики (количество участников, среднее значение, стандартное отклонение [СО], медиана, минимум, максимум и 95% доверительный интервал [ДИ], где это применимо). Все ДИ являются двусторонними и выполняются с использованием уровня значимости 5%, за исключением фармакокинетических параметров, для которых используются 90% ДИ и среднее геометрическое.

[0573] Все сводные данные представлены по статусу участника и типу деменции на исходном уровне (aFTD-GRN по сравнению с FTD-GRN bvFTD по сравнению с FTD-GRN

PPA по сравнению с FTD-C9orf72 vs FTD по сравнению с FTD-C9orf72 PPA), если размер подтипа не менее 2-х участников.

[0574] Исходный уровень определяется как последняя неотсутствующая оценка, включая повторные и незапланированные измерения, до начала введения первого исследуемого препарата.

Демографические данные участников, анамнез и исходные характеристики

[0575] Демографическая информация записывается при скрининге.

[0576] Весь соответствующий анамнез, включая анамнез текущего заболевания, другой соответствующий анамнез и информацию об основных заболеваниях, регистрируют при скрининге перед введением исследуемого препарата. Форма диагностической характеристики заполняется при скрининге только участников с наличием клинических проявлений. Форма диагностической характеристики также заполняется для любого бессимптомного участника, у которого появляются симптомы в ходе исследования; для этих участников форма диагностической характеристики заполняется только в ходе первого визита, на котором у них проявляются клинические симптомы.

[0577] Демографические данные (включая, без ограничения, возраст, пол и расу), а также исходные и фоновые характеристики представлены в сводных таблицах. Качественные данные (*например*, история болезни, диагностическая характеристика) обобщены в таблицах сопряженности. Количественные данные (*например*, возраст) обобщаются с использованием количественной описательной статистики. Все данные о генотипах представлены в сводной таблице.

Исследуемый препарат и предшествующая/сопутствующая медикаментозная терапия

[0578] Данные о введении исследуемого препарата обобщаются по количеству полученных доз и общей полученной дозе. Общая приверженность к лечению рассчитывается на основе перерывов/прекращений введения препарата.

[0579] Предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты кодируются с использованием Глоссария ВОЗ по лекарственным препаратам, март 2019 г. или более поздняя редакция. Все данные о предшествующих и сопутствующих лекарственных препаратах обобщаются по анатомо-терапевтическо-химическим классам и генерическим названиям. Отдельные резюме представлены по предшествующим и сопутствующим препаратам.

Оценки безопасности

[0580] Все обобщенные результаты оценки безопасности представлены с использованием популяции для анализа безопасности.

[0581] Регистрируются нежелательные явления, независимо от связи с исследуемым препаратом, радиофармпрепаратом (18F-PBR06 или 11C-PBR28) или дополнительной процедурой оценки TSPO-ПЭТ. НЯ кодируются в соответствии с классом системы органов и предпочтительными терминами в соответствии с MedDRA, версия 21.1

или более поздняя. Следующие сводные данные по НЯ представлены по классам систем органов, предпочтительному термину, статусу участника и типу деменции на исходном уровне:

НЯ, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ).

Связанные с лечением НЯВЛ.

НЯВЛ по отношению к исследуемому препарату.

НЯВЛ по степени тяжести.

СНЯ.

НЯВЛ, приводящие к прекращению введения исследуемого препарата.

НЯВЛ, приводящие к прекращению исследования.

[0582] Для отчетности по безопасности любые клинически значимые изменения на МРТ после введения дозы по сравнению с исходным уровнем оцениваются исследователем и включаются в отчет как НЯ. Отдельный анализ НЯ, выявленных с помощью МРТ, не проводится.

Физикальные и неврологические обследования

[0583] Проводится полное неврологическое обследование, включая оценку сознания, ориентации, черепно-мозговых нервов, двигательной и сенсорной системы, координации и походки, а также рефлексов. Изменения по сравнению с исходными отклонениями и изменения по сравнению с предыдущими неврологическими обследованиями регистрируются при каждом последующем неврологическом обследовании. Новые или усугубившиеся отклонения регистрируются как НЯ, если они считаются клинически значимыми.

[0584] Проводится полное физикальное обследование (ФО), включая обследование головы, глаз, ушей, носа и горла, а также сердечно-сосудистой, костно-мышечной, дыхательной, желудочно-кишечной систем и кожи. Ограниченное исследование, ориентированное на симптомы, проводится во все другие указанные моменты времени, до введения исследуемого препарата (если применимо) или по клиническим показаниям. Регистрируются нарушения, наблюдаемые на исходном уровне, а также новые или усугубившиеся клинически значимые отклонения во время всех других визитов. Новые результаты ФО с отклонениями от нормы отслеживаются в ходе следующего запланированного визита. Новые или усугубившиеся отклонения регистрируются как НЯ, если они считаются клинически значимыми. Рост (в см) измеряется во время скрининга.

[0585] Отдельные таблицы показателей в динамике для физикальных и неврологических обследований создаются путем категориальной интерпретации результатов и представлены по системам организма.

[0586] В положении лежа на спине регистрируются систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), пульс, температура тела и частота дыхания после того, как участник отдыхал в течение ≥ 5 минут в положении лежа на спине. Затем измеряют температуру тела и частоту дыхания. Отклонения, наблюдаемые на исходном уровне, и новые или усугубившиеся клинически значимые отклонения регистрируются

при последующих визитах. Новые или усугубившиеся отклонения регистрируются как НЯ, если они считаются клинически значимыми. Масса тела (кг) измеряется во время тех же визитов, что и показатели жизненно важных функций.

[0587] Фактические значения и изменения по сравнению с исходным уровнем показателей жизнедеятельности и массы тела обобщаются в каждый момент времени с применением описательной статистики.

[0588] ЭКГ в 12 отведениях в трех повторностях получают после того, как пациент находится в положении лежа на спине в течение ≥ 5 минут. Все ЭКГ анализируются с точки зрения клинической безопасности (без интенсивного анализа интервала QT). Клиническая значимость изменений на ЭКГ определяется исследователем после просмотра отчета по ЭКГ с учетом истории болезни участника, ФО и сопутствующей медикаментозной терапии.

[0589] Фактические значения и изменения количественных результатов ЭКГ по сравнению с исходным уровнем обобщаются в каждый момент времени с применением описательной статистики. Для категориальной интерпретации ЭКГ создается таблица показателей в динамике. В список добавляется любое удлинение интервала QTcF степени 3 или выше.

Клинический лабораторный анализ

[0590] Забор образцов крови и мочи проводится для лабораторных анализов клинической безопасности (биохимия, коагуляция, гематология, анализ мочи, серология и анализ на беременность).

[0591] Фактические значения и изменения по сравнению с исходным уровнем для результатов клинических лабораторных анализов обобщаются в каждый момент времени с применением описательной статистики. Для результатов клинических лабораторных анализов создаются таблицы показателей в динамике.

Шкала отслеживания суицидальности

[0592] Шкала отслеживания суицидальности Шихана представляет собой краткую шкалу, предназначенную для оценки и мониторинга основных явлений суицидальности с течением времени. НЯ регистрируется, если исследователь проводит оценку и считает, что имеются суицидальные мысли или поведение.

[0593] Сводная таблица общего балла по шкале Sheehan-STS представлена в разбивке по времени с применением описательной статистики.

Анализ иммуногенности

[0594] Забор образцов сыворотки крови проводят для определения наличия антител против лекарственных средств (ADA). Забор дополнительных образцов для анализа на наличие ADA проводят у участников с признаками и симптомами инфузионных реакций. В тот же момент времени проводят забор соответствующего дополнительного образца для анализа фармакокинетики и образца плазмы для анализа на цитокины.

[0595] Результаты анализа на иммуногенность ADA к антителу к сортилину обобщают по времени.

Фармакокинетические и фармакодинамические оценки

Сбор образцов

[0596] Забор образцов сыворотки крови проводят для оценки концентрации в сыворотке антител к сортилину. Забор всех образцов для анализа ФК проводят из руки, которая не используется для инфузии в день введения исследуемого препарата.

[0597] Забор образцов плазмы крови PGRN проводят для оценки уровней PGRN.

[0598] Забор образцов цельной крови проводят для оценки уровней SORT1 в лейкоцитах и для оценки других аналитов.

[0599] Образцы спинномозговой жидкости оценивают на предмет концентрации антитела к сортилину. Образцы спинномозговой жидкости также оценивают на уровни PGRN и sSORT1. Забор образцов спинномозговой жидкости проводят с помощью люмбальной пункции перед введением исследуемого препарата (если применимо) на скрининге, на неделе 25 и при завершении/досрочном прекращении исследования для оценки показателей ФК, ФД и поисковых биомаркеров ФД. Спинномозговая пункция на неделе 25 корректируется на основе анализа поисковых биомаркеров ФД.

[0600] Забор исследовательских образцов цельной крови, плазмы и биомаркеров ФД в СМЖ проводят для оценки нейродегенерации (*т.е.* легкой цепи нейрофиламента [Nfl], тау, фТау), лизосомальной функции (*т.е.* катепсинов) и активности микроглии (*т.е.* YKL-40, интерлейкина-6), оценку экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в периферических клетках и, чтобы потенциально оценить уровни других аналитов, имеющих отношение к биологии заболевания и ответу на антитела к сортилину.

Анализ вторичных фармакокинетических конечных точек

[0601] Все обобщенные результаты оценки ФК представлены с использованием популяции для анализа ФК.

[0602] Индивидуальные и средние данные о концентрации антител к сортилину в сыворотке в виде зависимости от времени заносят в таблицу и наносят на график по дням исследования и по носителям мутаций. Если применимо, фармакокинетику антитела к сортилину в сыворотке обобщают путем оценки максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}), остаточной концентрации (C_{trough}) и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC_{ss}) на основе результатов, полученных после многократных доз антитела к сортилину по дням исследования и когортам.

[0603] Индивидуальную концентрацию в сыворотке по сравнению с фактическими данными по времени в отношении антитела к сортилину используют для получения параметров фармакокинетики стандартными некомпартментными методами с использованием Phoenix® WinNonlin® (Certara USA Inc., Принстон, штат Нью-Джерси, США) версии 6.4 или выше. Отдельные параметры ФК представлены в списках. Параметры ФК обобщены в таблицах с использованием следующих описательных статистик: n, среднее арифметическое, CO, коэффициент вариации (КВ), среднее геометрическое, КВ среднего геометрического, минимум, медиана и максимум. Среднее геометрическое, 90% ДИ и КВ включены только для C_{max}, C_{trough} и AUC_{ss}.

[0604] Насколько позволяют данные, изучаются потенциальные корреляции соответствующих фармакокинетических параметров с демографическими данными, безопасностью (включая изменения интервала QT) и показателями ФД. Выполняется дополнительное моделирование, включая популяционный анализ ФК для характеристики этих корреляций.

Анализ вторичных и поисковых фармакодинамических конечных точек

[0605] Все обобщенные результаты оценки ФД представлены с использованием популяции для анализа ФД.

[0606] Фармакодинамические конечные точки описываются и обобщаются по дням исследования и носителям мутаций на исходном уровне и в каждый указанный момент времени, а также по процентному изменению по сравнению с исходным уровнем для каждой конечной точки ФД. Фармакодинамические конечные точки, оцениваемые по образцам плазмы и СМЖ, включают, без ограничения, PGRN, SORT1, sSORT1 и Nfl.

[0607] Сводные статистические данные для конечных точек ФД и их соответствующие изменения по сравнению с исходным уровнем (*m.e.* процентное изменение по сравнению с исходным уровнем) сведены в таблицу по дням исследования и когортам. Временной ход конечных точек ФД представлен графически как для наблюдаемых значений, так и для процентного изменения по сравнению с исходными значениями. Кроме того, модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) используется для обобщения средних процентных изменений конечных точек ФД по сравнению с исходным уровнем с 95% ДИ. Также исследуется связь между конечными точками ФД и клиническим ответом.

[0608] Взаимосвязь ФК-ФД моделируется с использованием популяционной модели ФК/ФД с применением нелинейного моделирования смешанных эффектов. Исходные поисковые биомаркеры ФД также изучаются как потенциальные предикторы ответа на антитела к сортилину, включая исходные уровни PGRN в сыворотке или СМЖ и генотипирование PGRN.

Анализ поисковых конечных точек фармакодинамических биомаркеров

[0609] Все обобщенные результаты оценки биомаркеров ФД представлены с использованием популяции для оценки биомаркеров.

[0610] Оцениваются корреляции между уровнями биомаркеров ФД в жидкостях, визуализационными показателями ФД и показателями клинических исходов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

[0611] МРТ-сканирование головного мозга выполняется и централизованно анализируется для оценки безопасности, а также для оценки глобальных и региональных объемов головного мозга, объема гиперинтенсивностей белого вещества, перфузии головного мозга (измеряется с помощью МРТ с маркировкой спинов артериальной крови), фракционной анизотропии, средней диффузии, осевой диффузии и радиальной диффузии (измеряемая с помощью диффузионно-тензорной визуализации) и функциональной активности головного мозга (измеряется с помощью функциональной МРТ).

[0612] Фактические результаты и процентное изменение количественных параметров МРТ по сравнению с исходными значениями обобщаются по визитам с применением описательной статистики. Среднее процентное изменение по сравнению с исходными значениями, плюс или минус СО, также представлены на графике.

Позитронно-эмиссионная томография с применением транслокаторного белка (TSPO-PET)

[0613] Из-за полиморфизма (rs6971) в TSPO, влияющего на аминокислоту в положении 147, у около 10% популяции наблюдается низкоаффинное связывание радиолигандов TSPO с митохондриальным белком TSPO. В рамках скринингового визита и перед поездкой на место проведения визуализации, если участник согласен на исследование и дает согласие, участник проходит предварительный скрининг для необязательной оценки TSPO-ПЭТ визуализации. Забор необязательного образца крови проводят в исследовательском центре для генотипирования полиморфизма rs6971 TSPO, чтобы определить, являются ли они связующими с высокой аффинностью (аминокислота Ala/Ala в положении 147), связующими со средней аффинностью (Ala/Thr) или связующими с низкой аффинностью (Thr/Thr). Все индивидуумы с низкоаффинным связыванием (Thr/Thr) исключаются из участия в необязательной оценке TSPO-ПЭТ визуализации. Связующие с высокой и средней аффинностью соответствуют критериям участия в необязательной оценке TSPO-ПЭТ визуализации.

[0614] Участникам необязательной TSPO-ПЭТ визуализации проводят TSPO-ПЭТ визуализацию до введения дозы антитела к сортилину, а также на неделе 13 и во время визита для завершения исследования (неделя 61). Необязательная TSPO-ПЭТ визуализация на исходном уровне выполняется до введения дозы антитела к сортилину только после того, как пациент продемонстрировал соответствие критериям участия в исследовании на основании завершения всех других скрининговых оценок.

[0615] Общая цель TSPO-ПЭТ анализа заключается в том, чтобы оценить [11C]PBR28 и [¹⁸F]PBR06 как фармакодинамические (ФД) биомаркеры радиофармпрепарата в отношении активации микроглии в головном мозге исследуемых пациентов до и после лечения антителом к сортилину.

[0616] Кроме того, проводят анализы TSPO-ПЭТ для оценки изменений в активации микроглии головного мозга после внутривенного введения антитела к сортилину. Во время анализов TSPO-ПЭТ изображения МРТ и ПЭТ [11C]PBR28 и [¹⁸F]PBR06 сопоставляются для анатомического определения представляющих интерес областей (ROI) для анализа регионального связывания/поглощения [11C]PBR28 и [¹⁸F]PBR06. Анатомический шаблон используется для определения подструктур головного мозга как при МРТ, так и при ПЭТ сканировании.

Другие поисковые фармакодинамические биомаркеры

[0617] Фактические результаты и изменения по сравнению с исходными значениями других параметров поисковых биомаркеров ФД обобщаются по визитам с применением описательной статистики. Среднее изменение по сравнению с исходными

значениями, плюс или минус СО, также представлены на графике.

Анализ поисковых конечных точек оценки клинических исходов

[0618] Выполняются следующие нейрокогнитивные и функциональные тесты. Нейрокогнитивные и функциональные тесты проводятся перед введением исследуемого препарата (если применимо) и перед любыми стрессовыми процедурами (*например*, забором крови, визуализацией).

Шкала клинической оценки лобно-височной деменции (FCRS).

Шкала оценки лобно-височной деменции (FRS).

Шкала общего клинического впечатления (CGI-I).

Нейропсихиатрический опросник (НПИ).

Тест на выстраивание числовой и цветовой последовательности (СТТ), часть 2.

Повторяемая батарея тестов по оценке нейропсихологического состояния (RBANS).

Тест словесно-цветовой интерференции по системе оценки исполнительных функций Делиса - Каплана.

Индекс межличностной реактивности.

Оценка речи Winterlight Lab (WLA) и оценка речи Summerlight Lab (SLA) (участники из США, Великобритании и Канады, которые владеют английским языком и согласные, а также соответствуют критериям участия только в дополнительных тестах).

[0619] Все сводные данные по оценкам клинических исходов (COA) представлены с использованием зарегистрированной популяции. Подробная информация об анализе COA включает общие баллы и баллы по подшкалам.

[0620] Фактические результаты и изменения по сравнению с исходными значениями общего количества баллов по COA и/или баллов по подшкалам обобщаются по визитам с применением описательной статистики. Среднее изменение по сравнению с исходными значениями, плюс или минус СО, также представлены на графике.

[0621] Конечная точка COA оценивается с использованием методологии MMRM. Зависимая переменная представляет собой изменение от исходного балла до оценки каждого визита после исходного уровня. Фиксированные эффекты включают в себя тип мутации участника и тип деменции, а момент времени является многократным измерением. Изучаются ковариаты, включая, без ограничения, исходный уровень PGRN, пол и возраст.

Фармакогеномные оценки

[0622] Забор образца крови проводится при скрининге на выделение ДНК, чтобы провести анализ с помощью полногеномного секвенирования для выявления распространенных и редких генетических вариантов, которые могут быть прогностическими в отношении ответа на исследуемый препарат, связаны с прогрессированием в более тяжелое состояние, связаны с предрасположенностью к развитию НЯ, или могут расширить знания и понимание биологии заболевания.

Пример 4. Клиническое исследование фазы 2 для оценки антитела к

сортилину при боковом амиотрофическом склерозе (БАС).

[0623] В этом примере описывается исследование фазы 2 для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS у пациентов с БАС.

Цели клинического исследования

Первичная цель

[0624] Первичная цель этого исследования - определить, влияет ли лечение антителами к сортилину на патофизиологию БАС и имеет ли он клиническую пользу.

Вторичные цели

[0625] Вторичные цели данного исследования:

Оценить безопасность и переносимость антител к сортилину у пациентов с БАС.

Оценить фармакокинетику и фармакодинамику антитела к сортилина у пациентов с БАС.

Популяция для исследования

[0626] В это исследование включаются пациенты, отвечающие любому из следующих критериев:

Семейный или спорадический БАС у пациентов с накоплением TDP-43 или другой связанной с TDP-43 патологией.

Семейный или спорадический БАС у пациентов с мутациями TDP-43.

Семейный или спорадический БАС у пациентов с экспансией гексануклеотидного повтора C9orf72.

Исследуемое лечение

[0627] Пациентам с БАС внутривенно вводят антитело к сортилину в дозе 60 мг/кг в день 1 и затем один раз в четыре недели (q4w). Антитело к сортилину вводят внутривенно в течение приблизительно 60 минут. Инструкции по приготовлению дозированного раствора приведены отдельно в фармацевтическом руководстве.

Оценки в рамках исследования

Оценки фармакокинетики

[0628] Связывание с мишенью в крови оценивают путем измерения уровней свободного SORT1 в лейкоцитах с помощью иммуноанализа.

Оценки фармакодинамики

[0629] Следующие фармакодинамические маркеры измеряются как в сыворотке, так и в СМЖ:

Програнулин (иммуноанализ адипогена).

Маркеры нейродегенерации, *например*, легкая цепь нейрофиламента (Quanterix или Roche Diagnostics).

Маркеры глиальной активации, *например*, YKL-40 (CH13L), IL-6, GFAP (Roche Diagnostics).

Маркеры патологии TDP-43.

[0630] Кроме того, исследования МРТ используются для оценки влияния антител к

сортилину на атрофию головного мозга (структурная МРТ), связность и свободная вода/воспаление (DTI).

Пример 5. Исследование фазы 1В для оценки эффекта однократной внутривенной дозы антитела к сортилину у бессимптомных носителей мутации GRN (aFTD-GRN) и многократных внутривенных доз антитела к сортилину у пациентов с FTD-GRN.

[0631] В этом примере представлены результаты открытого исследования фазы 1b, описанного в примере 2, в котором оценивали бессимптомных носителей мутаций в гене *гранулине* (aFTD-GRN), которым вводили однократную дозу антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в дозе 60 мг/кг, а также у носителям мутаций в гене *гранулине* с наличием клинических проявлений (пациенты с FTD-GRN), которым трижды вводили антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в дозе 30 мг/кг, q2w (один раз в две недели).

Результаты

Результаты оценки безопасности

[0632] Серьезных нежелательных явлений (СНЯ) не наблюдалось. Все нежелательные явления были легкими. Случаев прекращения приема препарата или прекращения участия в исследовании не было.

Уровни PGRN в плазме

[0633] Как показано на **фиг. 7**, введение антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS повышало концентрацию PGRN в плазме у носителей aFTD-GRN (кружки) и у пациентов с FTD-GRN (квадраты). Средние концентрации PGRN в плазме здоровых добровольцев (ЗД) и пациентов с ЛВД представлены на **фиг. 7** для сравнения. У пациентов с FTD-GRN уровни PGRN повышались на протяжении всего исследования, достигая в 3 раза более высоких уровней, чем средние исходные уровни, наблюдаемые у пациентов с FTD-GRN, и достигая уровней, сравнимых со здоровыми добровольцами. Этот эффект сохранялся до дня 56 после введения дозы (через около 4 недели после последней дозы). Аналогичные результаты наблюдались у носителей aFTD-GRN, при этом пиковые уровни PGRN в 4 раза превышали средние исходные уровни.

Уровни PGRN в СМЖ

[0634] Как показано на **фиг. 8**, концентрация PGRN в СМЖ повышалась после введения антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS либо пациентам с FTD-GRN (с клиническим проявлением), либо носителям aFTD-GRN (бессимптомное течение). Например, через 56 дней после введения антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS пациентам с FTD-GRN средняя концентрация PGRN (нг/мл) в СМЖ была примерно в 2 раза выше исходного уровня (до введения дозы) PGRN. Аналогичным образом, через 12 дней после введения антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS носителям aFTD-GRN средняя концентрация PGRN в СМЖ была примерно в 2 раза выше исходного уровня (до введения дозы) PGRN. Концентрация PGRN у здоровых добровольцев (ЗД) представлена на **фиг. 8** для сравнения.

Сигнатура белка заболевания у пациентов с FTD-GRN

[0635] Протеомный анализ на основе аптамера SOMASCAN (см., например, Candia et al. (2017) Sci Rep 7, 14248) был использован для создания сигнатурного профиля белка из спинномозговой жидкости пациентов с FTD-GRN. В этом анализе было проанализировано относительное содержание более 1000 белков в СМЖ пациентов с FTD-GRN до и после лечения (день 57) с применением S-60-15.1 [N33T] LALAPS для выявления соответствующих биомаркеров. На **FIG. 9** показаны результаты с использованием четырехстороннего графика восстановления, где каждая точка данных представляет собой отдельный белок. Все точки данных выше самой высокой горизонтальной линии представляют собой белки, экспрессия которых повышена при ЛВД. Все точки данных ниже самой нижней горизонтальной линии представляют собой белки, экспрессия которых снижена при ЛВД. Все точки данных справа от вертикальной линии, обозначенной закрытой стрелкой, представляют собой белки, экспрессия которых повышается посредством S-60-15.1 [N33T] LALAPS. Все точки данных слева от вертикальной линии, обозначенной открытой стрелкой, представляют собой белки, экспрессия которых снижается посредством S-60-15.1 [N33T] LALAPS. Таким образом, нижний правый квадрант показывает, что S-60-15.1 [N33T] LALAPS повышает экспрессию белков, экспрессия которых снижается при ЛВД, а верхний левый квадрант показывает, что S-60-15.1 [N33T] LALAPS снижает экспрессию белков, экспрессия которых повышается при ЛВД. Таким образом, S-60-15.1 [N33T] LALAPS противодействует белковой сигнатуре болезненного состояния, как указано в этих квадрантах, и этот эффект является высокостатистически значимым, учитывая меньшее количество точек данных (белков) в верхнем правом и левом нижнем квадрантах.

[0636] Белки в нижнем правом квадранте, экспрессия которых повышается посредством S-60-15.1 [N33T] LALAPS, включают лизосомальные белки, экспрессия которых снижается при ЛВД, включая гранулин и катепсин В (CTSB). Белки в верхнем левом квадранте, экспрессия которых снижается посредством S-60-15.1 [N33T] LALAPS, включают воспалительные белки, экспрессия которых повышается при ЛВД, такие как остеоопонтин (SPP1). Следовательно, обращение сигнатуры белков заболевания согласуется с функцией, которую эти белки в противном случае играли бы в нормальном состоянии. На **фиг. 11А-11В** подробно показаны уровни белков CTSB и SPP1 в спинномозговой жидкости (СМЖ) здоровых добровольцев и пациентов с FTD-GRN до и после лечения (день 57) с применением S-60-15.1 [N33T] LALAPS. Как показано на **фиг. 11А**, экспрессия SPP1 повышается у не получавших лечение пациентов с ЛВД («ЛВД - день 0 до лечения») по сравнению со здоровыми добровольцами («ЗД - день 0»), а лечение с применением S-60-15.1 [N33T] LALAPS значительно снижает уровни SPP1 у пациентов с ЛВД («ЛВД - день 57 после лечения»). И наоборот, как показано на **фиг. 11В** экспрессия CTSB снижается у не получавших лечение пациентов с ЛВД («ЛВД - день 0 до лечения») по сравнению со здоровыми добровольцами («ЗД - день 0»), а лечение с применением S-60-15.1 [N33T] LALAPS значительно повышает уровни CTSB у пациентов с ЛВД («ЛВД -

день 57 после лечения»).

[0637] Дополнительные белки в верхнем левом квадранте четырехстороннего графика восстановления, показанного на **фиг. 9** были идентифицированы и включают следующие воспалительные белки: YWHAЕ (14-3-3 белок эpsilon), фактор воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), хитиназу 1 (CHIT1), лимфоцитарный антиген 86 (LY86) и CD86. Эти результаты показали, что экспрессия определенных воспалительных белков, экспрессия которых повышается при ЛВД, снижается или нормализуется после введения S-60-15.1 [N33T] LALAPS.

[0638] Дополнительный белок в нижнем правом квадранте четырехстороннего графика восстановления, показанного на **фиг. 9** был идентифицирован как N-ацетилглюкозаминкиназа (NAGK). NAGK представляет собой лизосомальный белок, экспрессия которого снижается при ЛВД. Эти результаты показали, что экспрессия определенных лизосомальных белков, экспрессия которых снижается при ЛВД, повышается или нормализуется после введения S-60-15.1 [N33T] LALAPS.

Уровни легкой цепи нейрофиламентов (NfL)

[0639] Легкая цепь нейрофиламента (NfL) представляет собой биомаркер нейродегенеративных заболеваний, включая ЛВД. Уровни NfL в пять-семь раз выше у пациентов с FTD-GRN по сравнению с контрольной группой. (Meeter et al. (2016) Ann. Clin. Transl. Neurol. 3(8):623-636). И наоборот, было показано, что уровни NfL снижаются через около 6 месяцев лечения препаратами, эффективными при других нейродегенеративных заболеваниях. (Kuhle et al. (Mar 2019) Neurology 92 (10) e1007-e1015); Olsson et al. (2019) Journal of Neurology 266:2129-2136.) Соответственно, уровни NfL в плазме были исследованы у пациентов с FTD-GRN после лечения с применением S-60-15.1 [N33T] LALAPS.

[0640] На **фиг. 10A** показаны предварительные данные пяти пациентов, образцы крови которых были доступны до дня 85 или примерно через три месяца после введения первой дозы. Уровни NfL в плазме измеряли с помощью анализа SIMOA Nf-Light Advantage от Quinterix. На **фиг. 10A** уровни NfL в плазме указаны в различные моменты времени как отношение к исходному уровню для каждого из пяти пациентов. На **фиг. 10B** показано среднее геометрическое данных, представленных на **фиг. 10A**, что указывает на изначальную тенденцию к снижению уровней NfL в плазме на около 14%.

Выводы

[0641] Результаты этого продолжающегося исследования фазы 1b показывают, что антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS в целом безопасно и хорошо переносится вплоть до самого высокого уровня дозы 60 мг/кг. Кроме того, результаты показали, что антитело к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS повышало уровни PGRN в плазме и СМЖ у носителей мутации aFTD-GRN и пациентов с FTD-GRN, восстанавливая уровни до нормальных значений, наблюдаемых у здоровых добровольцев. Кроме того, введение антитела к сортилину S-60-15.1 [N33T] LALAPS пациентам с FTD-GRN приводило к нормализации белковых сигнатур в спинномозговой жидкости.

Таблица 11. H1 последовательности HVR тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	HVR H1	SEQ ID NO:
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	YSISSGYWYG	1

Таблица 12. H2 последовательности HVR тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	HVR H2	SEQ ID NO:
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	TIYHSGSTYYNPSL KS	2
S-60-13; S-60-14	TIYHSGSTYYNPSL ES	3
Формула I	TIYHSGSTYYNPSL X ₁ S X ₁ представляет собой К или Е	4

Таблица 13. H3 последовательности HVR тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	HVR H3	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-19	ARQGSIQGYGM DV	5
S-60; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8	ARQGSIKQGYGM DV	6

[N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24		
Формула II	ARQGSIX ₁ QGYYG MDV X ₁ представляет собой Q или K	7

Таблица 14. L1 последовательности HVR легкой цепи антител к SORT1

Антитела	HVR L1	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-16; S-60-18	RSSQSLLRSNGYN YLD	8
S-60-15.1 [N33T]	RSSQSLLRSTGYNY LD	9
S-60-15.2 [N33S]	RSSQSLLRSSGYNY LD	10
S-60-15.3 [N33G]	RSSQSLLRSGGYN YLD	11
S-60-15.4 [N33R]	RSSQSLLRSRGYNY LD	12
S-60-15.5 [N33D]	RSSQSLLRSDGYN YLD	13
S-60-15.6 [N33H]	RSSQSLLRSHGYN YLD	14
S-60-15.7 [N33K]	RSSQSLLRSKGYN YLD	15
S-60-15.8 [N33Q]	RSSQSLLRSQGYN YLD	16
S-60-15.9 [N33Y]	RSSQSLLRSYGYN YLD	17
S-60-15.10 [N33E]	RSSQSLLRSEGYNY LD	18
S-60-15.11 [N33W]	RSSQSLLRSWGYN	19

	YLD	
S-60-15.12 [N33F]	RSSQSLLRSFGYNY LD	20
S-60-15.13 [N33I]	RSSQSLLRSIGYNY LD	21
S-60-15.14 [N33V]	RSSQSLLRSVGYN YLD	22
S-60-15.15 [N33A]	RSSQSLLRSAGYN YLD	23
S-60-15.16 [N33M]	RSSQSLLRSMGYN YLD	24
S-60-15.17 [N33L]	RSSQSLLRSLGYNY LD	25
S-60; S-60-19	RSSQSLLHSNGYN YLD	26
S-60-24	RSSQGLLRSNGYN YLD	27
Формула III	RSSQX ₁ LLX ₂ SX ₃ GY NYLD X ₁ представляет собой S или G X ₂ представляет собой R или H X ₃ представляет собой N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M или L	28

Таблица 15. L2 последовательности HVR легкой цепи антител к SORT1

Антитела	HVR L2	SEQ ID NO:
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6	LGSNRAS	29

[N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24		
S-60-12	LGSNRVS	30
Формула IV	LGSNRX ₁ S X ₁ представляет собой A или V	31

Таблица 16. L3 последовательности HVR легкой цепи антител к SORT1

Антитела	HVR L3	EQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-24	PLT MQQQEA	2
S-60; S-60-12; S-60-18; S-60-19	PLT MQQQET	3
Формула V	PLT MQQQEX ₁ X ₁ представляет собой A или T	4

Таблица 17. Последовательности каркаса 1 тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	VH FR1	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-	QVQLQESGPGGLVK PSETLSLTCAVSG	35

15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24		
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Таблица 18. Последовательности каркаса 2 тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	VH FR2	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WIRQPPGKGLEWIG	36

Таблица 19. Последовательности каркаса 3 тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	VH FR3	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-19	QVTISVDTSKNQFS LELSSVTAADTAV YYC	37
S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	RVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAV YYC	38
Формула VI	X ₁ VTISVDTSKNQFS LX ₂ LSSVTAADTAV YYC X ₁ представляет	39

	с собой Q или R X ₂ представляет с собой E или K	
--	-------------------------------------------------------------------	--

Таблица 20. Последовательности каркаса 4 тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	VH FR4	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WGQGTTVTVSS	40

Таблица 21. Последовательности каркаса 1 легкой цепи антител к SORT1

Антитела	VL FR1	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-19	DIVMTQSPLSLPVT PGEPASISC	41
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVT PGGPASISC	42
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVT PGESASISC	43
Формула VII	DIVMTQSPLSLPVT PGX ₁ X ₂ ASISC X ₁ представляет с собой E или G X ₂ представляет с собой P или S	44

Таблица 22. Последовательности каркаса 2 легкой цепи антител к SORT1

Антитела	VL FR2	EQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WYLQKP GQSPQLLIY	5
S-60-12	WYLQKP GQPPQLLIY	6
Формула VIII	WYLQKP GQX ₁ PQLLIY X ₁ представляет собой S или P	7

Таблица 23. Последовательности каркаса 3 легкой цепи антител к SORT1

Антитела	VL FR3	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDV GVYYC	48
S-60-11; S-60-12; S-60-14; S-60-19; S-60-24	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDV GVYYC	49
S-60-16	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDV GAYYC	50
S-60-18	GVPDRLSGSGSGT	51

	DFTLKISRVEAEDV GVYYC	
Формула IX	GVPDRX ₁ SGSGSGT DFTLKISRX ₂ EAED VGX ₃ YYC X ₁ представляет собой F или L X ₂ представляет собой A или V X ₃ представляет собой V или A	52

Таблица 24. Последовательности каркаса 4 легкой цепи антител к SORT1

Антитела	VL FR4	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (ДТ)]; S-60-15.1 [N33Т]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	FGGGTKVEIK	53

Таблица 25. Последовательности варибельной области тяжелой цепи антител к SORT1

Антитела	HCVR	SEQ ID NO:
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVS GYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWI GTIYHSGSTYYNPSLKSQVTISVDTS KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQ GSIQQGYYGMDVWGQGTTVTVSS	54
S-30-13, S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVS GYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWI GTIYHSGSTYYNPSLESRTISVDTS	55

	KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQ GSIQGGYYGMDVWGQGTTVTVSS	
S-60, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVS GYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWI GTIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQ GSIKQGGYYGMDVWGQGTTVTVSS	56

Таблица 26. Последовательности вариабельной области легкой цепи антител к SORT1

Антитела	LCVR	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (ДТ)]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	57
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	58
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLRSNGYNYLDWYLQKPGQPPQL LIYLGSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPL TFGGGTKVEIK	59
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLRSTGYNYLDWYLQKPGQSPQL	60

	LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSSGYNYLDWYLQKPGQSPQL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPLT FGGGGTKVEIK	61
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSSGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	62
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSRGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	63
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSDGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	64
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSHGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	65
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSKGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	66
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ	67

	SLLRSQGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSYGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	68
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSEGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	69
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSWGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	70
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSFGYNYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPLT FGGGGTKVEIK	71
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSIGYNYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPLT FGGGGTKVEIK	72
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLLRSVGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	73

S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQ SLLRSAGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	74
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQ SLLRSMGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	75
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQ SLLRSLGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRAEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	76
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQ SLLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGAYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	77
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTTPGGPASISCRSS Q SLLRSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVDPDRLSGSGSGTDFT TLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETP LTFGGGTKVEIK	78
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPL TFGGGTKVEIK	79
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTTPGESASISCRSSQ G L L R S N G Y N Y L D W Y L Q K P G Q S P Q L LIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQQQEAPL TFGGGTKVEIK	80

Таблица 27. Аминокислотные последовательности сортилина

Описание	Последовательность	SEQ ID NO
Человеческий сортилин	<p>10 20 30 40 50</p> <p>MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLQLLPPS TLSQDRLDAP</p> <p>PPPAAPLPRW</p> <p>60 70 80 90 100</p> <p>SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR</p> <p>DFVAKLANNT</p> <p>110 120 130 140 150</p> <p>HQHVFDLDRG SVLSWVGDS TGVILVLTTF <u>HVPLVIMTFG</u></p> <p>QSKLYRSEDY</p> <p>160 170 180 190 200</p> <p>GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS</p> <p>210 220 230 240 250</p> <p>SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW</p> <p>VSKNFGGKWE</p> <p>260 270 280 290 300</p> <p>EIHKAVCLAK WGSDNTIFFT TYANGSCKAD LGALELWRTS</p> <p>DLGKSFKTIG</p> <p>310 320 330 340 350</p> <p>VKIYSFGLGG RFLFASVMAD KDTTRRIHVS TDQGDTWSMA</p> <p>QLPSVGQEQF</p> <p>360 370 380 390 400</p> <p>YSILAANDDM VFMHVDEPGD TGFGTIFTSD DRGIVYSKSL</p> <p>DRHLYTTTGG</p> <p>410 420 430 440 450</p> <p>ETDFTNVTSL RGVYITSVLS EDNSIQTMIT FDQGGRWTHL</p> <p>RKPENSECDA</p> <p>460 470 480 490 500</p> <p>TAKNKNECSL HIHASYSISQ KLVNPMAPLS EPNAVGVIA HGSVGDAISV</p> <p>510 520 530 540 550</p> <p>MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHYYTILDS GGIIVAIEHS SRPINVIKFS</p> <p>560 570 580 590 600</p> <p>TDEGQCWQTY TFTRDPIYFT GLASEPGARS MNISIWGFTE</p> <p><u>S</u>FLTSQWVSY</p> <p>610 620 630 640 650</p> <p>TIDFKDILER NCEEKDYTIW LAHSTDPEDY EDGCILGYKE QFLRLRKSSV</p> <p>660 670 680 690 700</p> <p>CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGYY RPENDSKCVE</p> <p>QPELKGHDLE</p> <p>710 720 730 740 750</p>	81

	FCLYGREEHL	TTNGYRKIPG	DKCQGGVNPV	REVKDLKKKC	
	TSNFLSPEKQ				
	760	770	780	790	800
	NSKSNSVPII	LAIVGLMLVT	VVAGVLIVKK	YVCGGRFLVH	
	RYSVLQQHAE				
	810	820	830		
	ANGVDGVDAL	DTASHTNKS	YHDDSDEDL	E	
Мышинный сорт.лин	MERPRGAADG	LLRWPLGLLL	LLQLLPPAAV	GQDRLDAPPP	
	PAPPLLRWAG	PVGVSWGLRA	AAPGGVPRA	GRWRRGAPAE	
	DQDCGRLPDF	IAKLTNNTHQ	HVFDDLSGSV	SLSWVG DSTG	
	VILVLTTFQV	PLVIVSFGQS	KLYRSEDYGK	NFKDITNLIN	NTFIRTEFGM
	AIGPENSGKV	ILTAEVSGGS	RGGRVFRSSD	FAKNFVQTDL	
	PFHPLTQMMY	SPQNSDYLLA	LSTENGLWVS	KNFGEKWEEI	
	HKAVCLAKWG	PNNIIFTTH	VNGSCKADLG	ALELWRTSDL	
	GKTFKTIGVK	IYSFGLGGRF	LFASVMADKD	TTRRIHVSTD	
	QGDTWSMAQL	PSVGQEQFYS	ILANEDMVF	MHVDEPGDTG	
	FGTIFTSDDR	GIVYSKSLDR	HLYTTTGGET	DFTNVTSLRG	VYITSTLSED
	NSIQSMITFD	QGGRWEHLRK	PENSKCDATA	KNKNECSLHI	HASYSISQKL
	NVPMAPLSEP	NAVGIIVIAHG	SVGDAISVMV	PDVYISDDGG	
	YSWAKMLEGP	HYTILDSGG	IIVAIEHSNR	PINVIKFSTD	EGQCWQSYVF
	TQEPIYFTGL	ASEPGARSMN	ISIWGFTESE	ITRQWVSYTV	DFKDILERNC
	EEDDYTTWLA	HSTDPGDYKD	GCILGYKEQF	LRLRKSSVCQ	
	NGRDYVVAKQ	PSVCPCSLED	FLCDFGYFRP	ENASECVEQP	
	ELKGHELEFC	LYGKEEHLTT	NGYRKIPGDK	CQGGMNPARE	
	VKDLKKKCTS	NFLNPTKQNS	KSNSVPIILA	IVGLMLVTVV	AGVLIVKKYV
	CGGRFLVHRY	SVLQQHAEAD	GVEALDSTSH	AKSGYHDDSD	EDLLE
Крысиный сорт.лин	MERPRGAADG	LLRWPLGLLL	LLQLLPPAAV	GQDRLDAPPP	
	PAPPLLRWAG	PVGVSWGLRA	AAPGGVPRA	GRWRRGAPAE	
	DQDCGRLPDF	IAKLTNNTHQ	HVFDDLSGSV	SLSWVG DSTG	
	VILVLTTFQV	PLVIVSFGQS	KLYRSEDYGK	NFKDITNLIN	NTFIRTEFGM
	AIGPENSGKV	ILTAEVSGGS	RGGRVFRSSD	FAKNFVQTDL	
	PFHPLTQMMY	SPQNSDYLLA	LSTENGLWVS	KNFGEKWEEI	
	HKAVCLAKWG	PNNIIFTTH	VNGSCKADLG	ALELWRTSDL	
	GKTFKTIGVK	IYSFGLGGRF	LFASVMADKD	TTRRIHVSTD	
	QGDTWSMAQL	PSVGQEQFYS	ILANDDMVF	MHVDEPGDTG	
	FGTIFTSDDR	GIVYSKSLDR	HLYTTTGGET	DFTNVTSLRG	VYITSTLSED
	NSIQSMITFD	QGGRWEHLQK	PENSKCDATA	KNKNECSLHI	HASYSISQKL
	NVPMAPLSEP	NAVGIIVIAHG	SVGDAISVMV	PDVYISDDGG	
	YSWAKMLEGP	HYTILDSGG	IIVAIEHSNR	PINVIKFSTD	EGQCWQSYVF
	SQEPVYFTGL	ASEPGARSMN	ISIWGFTESE	LTRQWVSYTI	DFKDILERNC
	EENDYTTWLA	HSTDPGDYKD	GCILGYKEQF	LRLRKSSVCQ	

82

83

NGRDYVVAKQ PSICPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGRKIPGDR CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPKKQNS KSSSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE

Таблица 28. Аминокислотные последовательности домена Fc

Описание	Последовательность	SEQ ID NO
huIgG1 LALAPS Fc с С- концевым лизином	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	84
huIgG1 LALAPS Fc без С- концевого лизина	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	85

Таблица 29. Аминокислотные последовательности полноразмерной тяжелой цепи

Описание	Последовательность	SEQ ID NO
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19 с Fc LALAPS с С- концевым лизином	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYY WGWIRQPPGKLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSQV TISVDTSKNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQ QGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA	86

	<p>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK</p>	
<p>S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19 с Fc LALAPS без С-концевого лизина</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYY WGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSQV TISVDTSKNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQ QGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG</p>	87
<p>S-60-13, S-60-14 с Fc LALAPS с С-концевым ЛИЗИНОМ</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYY WGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLESRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGS QQGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK</p>	88

S-60-13, S-60-14 с Fc LALAPS без C-концевого лизина	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYY WGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLESRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGS IQQGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG</p>	89
S-60, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24 с Fc LALAPS с C-концевым лизином	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYY WGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKS RV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGS I KQGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK</p>	90
S-60, S-60-15 [N33 (ДТ)], S-60-15.1 [N33Т], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R],	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYY WGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKS RV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGS I KQGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP</p>	91

S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24 с Fc LALAPS без C-концевого лизина	SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 30. Аминокислотные последовательности полноразмерной легкой цепи

Описание	Последовательность	SEQ ID NO
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (ДТ)]	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRNNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVEFIFPPSDEQLKSGTA SIVVCLLNNFYPRKAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	92
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRNNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVEFIFPPSDEQLKSGTA SIVVCLLNNFYPRKAKVQW	93

	<p>KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	
S-60-12	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQPPQLLIYLGSR VSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQQ QETPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	94
S-60-15.1 [N33T]	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRSTGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	95
S-60-15.2 [N33S]	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRSGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA</p>	96

	<p>SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	
S-60-15.3 [N33G]	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRSGGYNLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	97
S-60-15.4 [N33R]	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRSRGYNLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	98
S-60-15.5 [N33D]	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASI SCRSSQSLLRSDGYNLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV</p>	99

	AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSHGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	100
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSKGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	101
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSQGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ	102

	<p>QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	
S-60-15.9 [N33Y]	<p>DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSYGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	103
S-60-15.10 [N33E]	<p>DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSEGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	104
S-60-15.11 [N33W]	<p>DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRWGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL</p>	105

	<p>KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	
S-60-15.12 [N33F]	<p>DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	106
S-60-15.13 [N33I]	<p>DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	107
S-60-15.14 [N33V]	<p>DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR</p>	108

	ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRAGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	109
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSMGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	110
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLLRSLGYNYLDW	111

	YLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRAEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTGPASI SCRSSQLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGAYYCMQQ QEAPLTFGGGKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	112
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTGGPAS ISCRSSQLLRSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLSN RASGVPDRLSGSGSGTDF LKISRVEAEDVGVYYCMQ QQETPLTFGGGKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	113
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTGPASI	114

	<p>SCRSSQSLHNSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQQ QETPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPRKAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	
S-60-24	<p>DIVMTQSPLSLPVTPGESASI SCRSSQGLLRNSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSR ASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQQ QEAPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPRKAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>	115

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или замедления прогрессирования заболевания или поражения у индивидуума, включающий введение индивидууму антитела к сортилину внутривенно в дозе по меньшей мере около 30 мг/кг один раз в четыре недели или чаще, при этом антитело содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32);

(ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRVS (SEQ ID NO: 30), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33);

(iii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLES (SEQ ID NO: 3), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQGGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32);

(iv) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKGGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32);

(v) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:

2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKQGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32);

(vi) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKQGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33);

(vii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIQQGYGMDV (SEQ ID NO: 5); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 26), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33); или

(viii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKQGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQGLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 27), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

2. Способ по п. 1, в котором доза составляет по меньшей мере около 35 мг/кг, по меньшей мере около 40 мг/кг, по меньшей мере около 45 мг/кг, по меньшей мере около 50 мг/кг, по меньшей мере около 55 мг/кг или по меньшей мере около 60 мг/кг.

3. Способ по п. 1, в котором доза составляет от около 30 мг/кг до около 60 мг/кг.

4. Способ по п. 1, в котором доза составляет около 60 мг/кг.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором антитело к сортилину вводят один раз в две недели.

6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором антитело к сортилину вводят один раз в три недели.

7. Способ по любому из пп. 1-4, в котором антитело к сортилину вводят один раз в четыре недели.

8. Способ по п. 1, в котором антитело к сортилину вводят один раз в четыре недели в дозе около 60 мг/кг.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKQGYGMDV (SEQ ID NO: 6), а вариабельная область легкой цепи содержит HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

10. Способ по любому из пп. 1-8, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность YSISGGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность ARQGSIKQGYGMDV (SEQ ID NO: 6); и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), и HVR-L3, содержащую аминокислотная последовательность MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

11. Способ по любому из пп. 1-8, в котором антитело к сортилину содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; вариабельную

область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78; переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; или переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

12. Способ по любому из пп. 1-8, в котором антитело содержит:

(i) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; или

(ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором антитело представляет собой изотип IgG1, а область Fc содержит аминокислотные замены в положениях L234A, L235A и P331S, при этом нумерация положений остатков соответствует нумерации EU.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором заболевание или поражение выбрано из группы, состоящей из лобно-височной деменции, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, судорог, дистрофии сетчатки, бокового амиотрофического склероза, черепно-мозговой травмы, повреждения спинного мозга, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, острого диссеминированного энцефаломиелимита, дегенерации сетчатки, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, рассеянного склероза, септического шока, бактериальной инфекции, артрита и остеоартрита.

16. Способ по любому из пп. 1-14, в котором заболевание или поражение представляет собой лобно-височную деменцию или боковой амиотрофический склероз.

17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором индивидуум является гетерозиготным по мутации в гене GRN.

18. Способ по п. 17, в котором мутация в гене GRN представляет собой мутацию с потерей функции.

19. Способ по любому из пп. 1-16, в котором индивидуум является гетерозиготным по экспансии гексануклеотидного повтора C9orf72.

20. Способ по любому из пп. 17-19, в котором у субъекта проявляются симптомы лобно-височной деменции.

21. Способ по любому из пп. 17-19, в котором у субъекта не проявляются симптомы лобно-височной деменции.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором уровень белка PGRN в плазме индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в два, три или четыре раза превышает уровень белка PGRN в плазме индивидуума перед введением антитела к сортилину.

23. Способ по п. 22, в котором кратное увеличение уровня белка PGRN в плазме индивидуума наблюдается через около пять дней после последнего введения антитела к сортилину.

24. Способ по пп. 22 или 23, в котором кратное увеличение уровня белка PGRN в плазме индивидуума наблюдается через около 28 дней, 35 дней, 42 дня, 49 дней или 56 дней после последнего введения антитела к сортилину.

25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума после введения антитела к сортилину по меньшей мере в два раза выше, чем уровень белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума до введения антитела к сортилину.

26. Способ по п. 25, в котором кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается через около двенадцать дней после последнего введения антитела к сортилину.

27. Способ по пп. 25 или 26, в котором кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается через около 24 дня после последнего введения антитела к сортилину.

28. Способ по пп. 25-27, в котором кратное увеличение уровня белка PGRN в спинномозговой жидкости индивидуума наблюдается через около 28 дней, 35 дней, 42 дня, 49 дней или 56 дней после последнего введения антитела к сортилину.

29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором уровень экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 50% по сравнению с уровнем экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума до введения антитела к сортилину.

30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором уровень экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума после введения антитела к сортилину снижается по меньшей мере на 70% по сравнению с уровнем экспрессии белка SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума до введения антитела к сортилину.

31. Способ по п. 29 или п. 30, в котором снижение уровня экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается через около двенадцать дней или более после последнего введения антитела к сортилину.

32. Способ по п. 29 или п. 30, в котором что снижение уровня экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается через около семнадцать дней или более после последнего введения антитела к сортилину.

33. Способ по п. 29 или п. 30, в котором снижение уровня экспрессии SORT1 на лейкоцитах периферической крови индивидуума наблюдается через около сорок дней или более после последнего введения антитела к сортилину.

34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором период полужизни антитела к сортилину в плазме составляет около 5 дней.

35. Способ по любому из пп. 1-33, в котором период полужизни антитела к сортилину в плазме составляет около 8 дней.

36. Способ по любому из пп. 1-35, в котором индивидуум получает лечение в течение периода продолжительностью до 48 недель.

37. Способ по любому из пп. 1-36, в котором индивидуум получает лечение в течение периода продолжительностью 48 недель.

38. Способ по п. 36 или п. 37, в котором введение антитела к сортилину осуществляется в первый день периода лечения и далее каждые четыре недели.

39. Способ по любому из пп. 36-38, в котором антитело к сортилину вводят в общей сложности 13 раз в течение периода лечения.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором заболевание или поражение представляет собой лобно-височную деменцию (ЛВД), и при этом уровень легких цепей нейрофиламентов (NfL) в плазме снижен по меньшей мере на 10% после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнем легких цепей нейрофиламентов (NfL) в плазме до введения антитела к сортилину.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором уровни белка CTSB в СМЖ индивидуума повышаются по меньшей мере на около 20% после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка CTSB в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором уровни белка SPP1 в СМЖ индивидуума снижаются по меньшей мере на около 10% после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка SPP1 в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину.

43. Способ по любому из пп. 1-42, в котором уровни белка N-ацетилглюкозаминкиназы (NAGK) в СМЖ индивидуума повышаются после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка NAGK в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину.

44. Способ по любому из пп. 1-43, в котором уровни белка одного или более воспалительных белков в СМЖ индивидуума снижаются после введения антитела к сортилину по сравнению с уровнями белка одного или более воспалительных белков в СМЖ индивидуума до введения антитела к сортилину, причем один или более воспалительных белков выбраны из группы, состоящей из 14-3-3 белка эпсилон (YWHAЕ), фактора воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующего фактора 1 (CSF1), хитиназы 1 (CHIT1), лимфоцитарного антигена 86 (LY86) и CD86.

45. Способ мониторинга лечения индивидуума, которому вводят антитело к сортилину, включающий измерение уровня одного или более белков в образце, взятом у индивидуума, до и после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к

сортилину, причем один или более белков выбраны из группы, состоящей из CTSB, SPP1, NAGK, YWHAЕ, AIF1, CSF1, CHIT1, LY86 и CD86.

46. Способ по п. 45, дополнительно включающий оценку активности антитела к сортилину у индивидуума на основе уровня одного или более белков в образце.

47. Способ по п. 45 или п. 46, в котором образец получен из спинномозговой жидкости индивидуума.

48. Способ по п. 46 или п. 47, в котором антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень CTSB в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, повышается по сравнению с уровнем CTSB в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

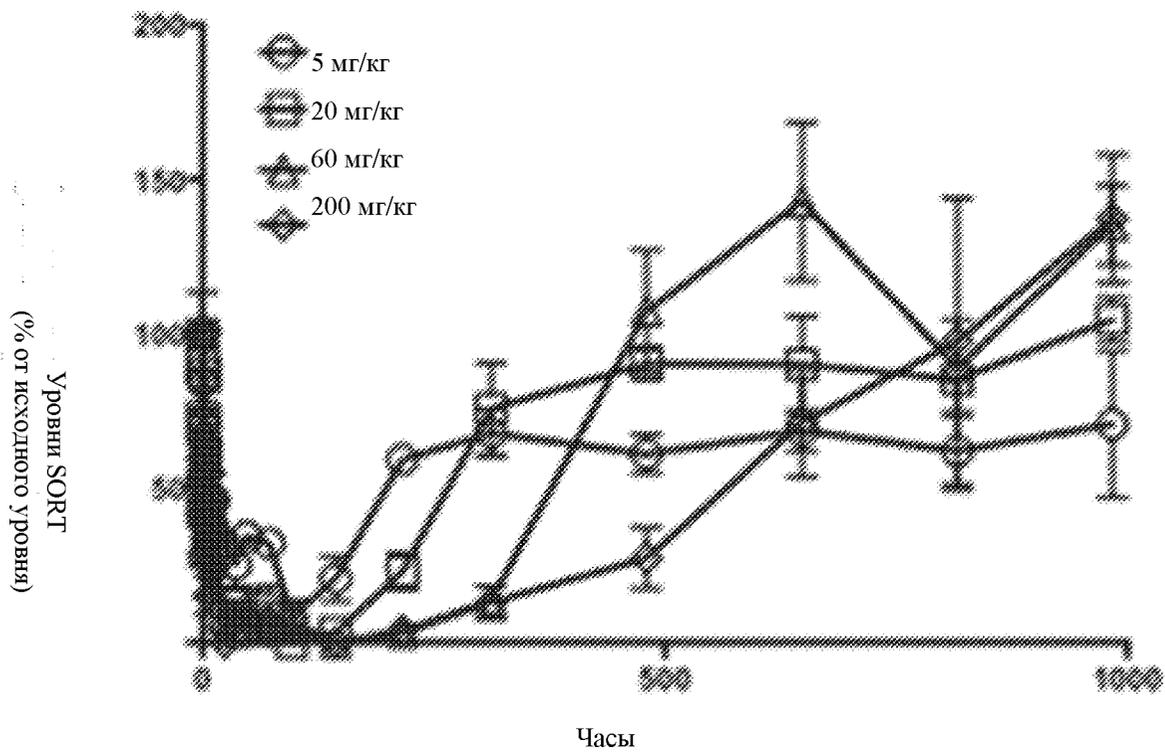
49. Способ по п. 48, в котором антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень CTSB в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, повышается по меньшей мере на около 20% по сравнению с уровнем CTSB в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

50. Способ по любому из пп. 46-49, в котором антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень SPP1 в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, снижается по сравнению с уровнем SPP1 в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

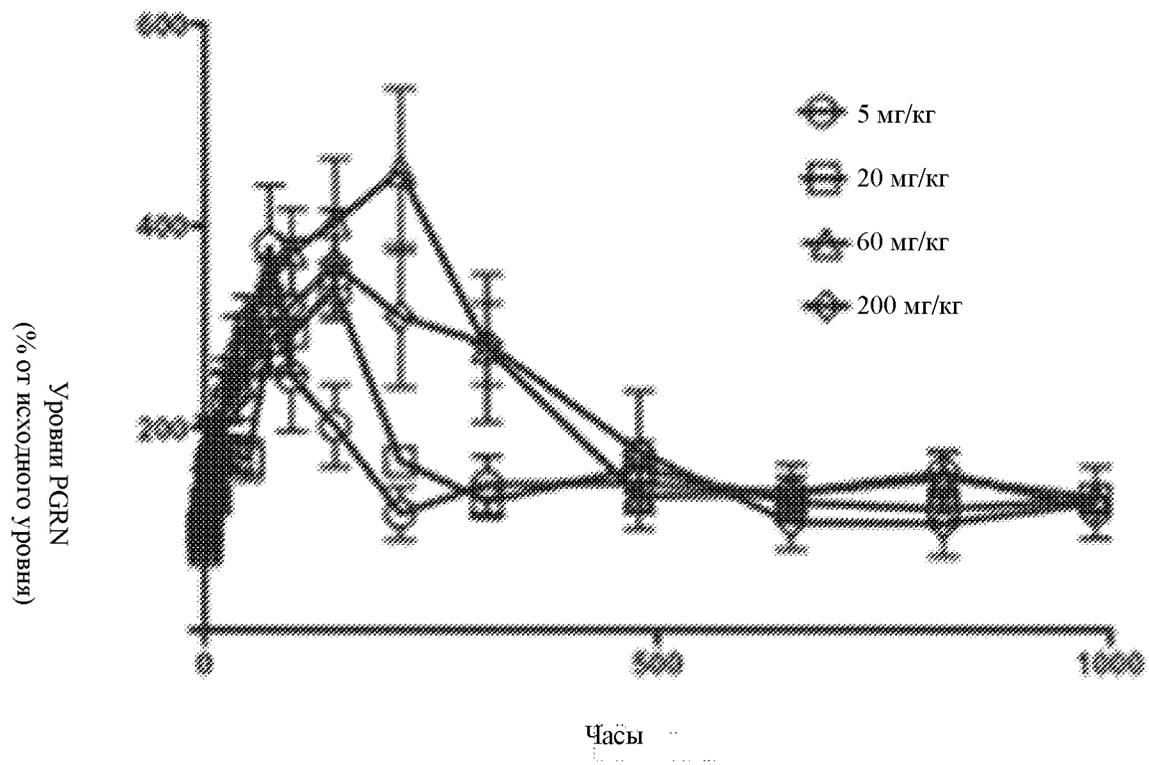
51. Способ по п. 50, в котором антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень SPP1 в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину снижается по меньшей мере на около 10% по сравнению с уровнем SPP1 в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

52. Способ по любому из пп. 46-51, в котором антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровень NAGK в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, повысился по сравнению с уровнем NAGK в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину.

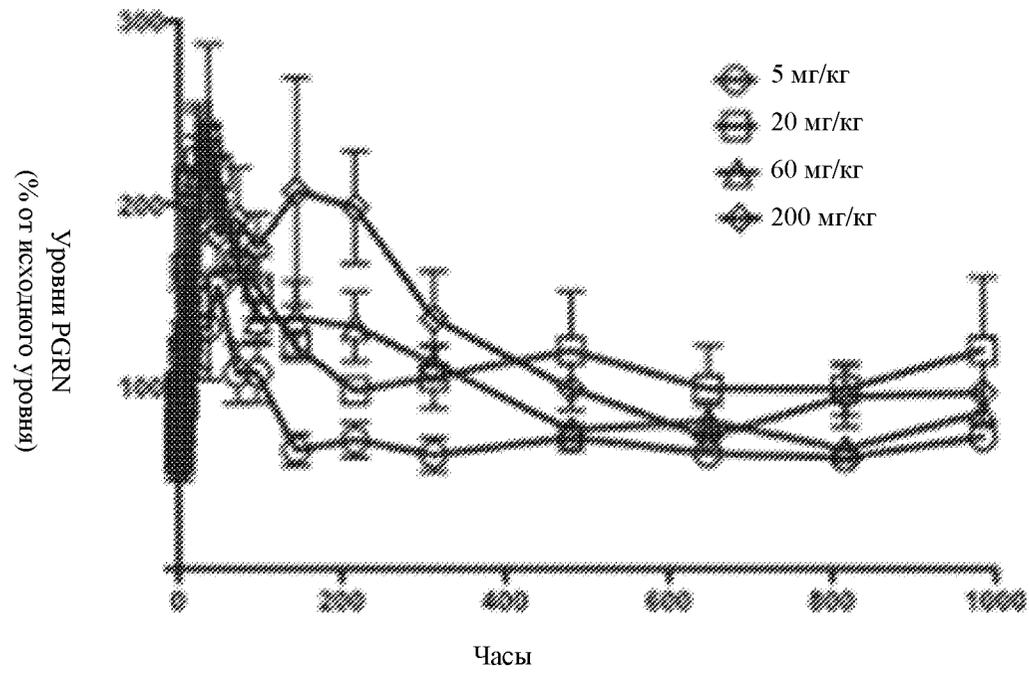
53. Способ по любому из пп. 46-52, в котором антитело к сортилину считается активным у индивидуума, если уровни одного или более воспалительных белков в спинномозговой жидкости после того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, снижаются по сравнению с уровнем одного или нескольких воспалительных белков в спинномозговой жидкости до того, как индивидуум получил одну или более доз антитела к сортилину, где один или более воспалительных белков выбраны из группы, состоящей из 14-3-3 белка эпислон (YWHAЕ), фактора воспаления аллотрансплантата 1 (AIF1), колониестимулирующего фактора 1 (CSF1), хитиназы 1 (CHIT1), лимфоцитарного антигена 86 (LY86) и CD86.



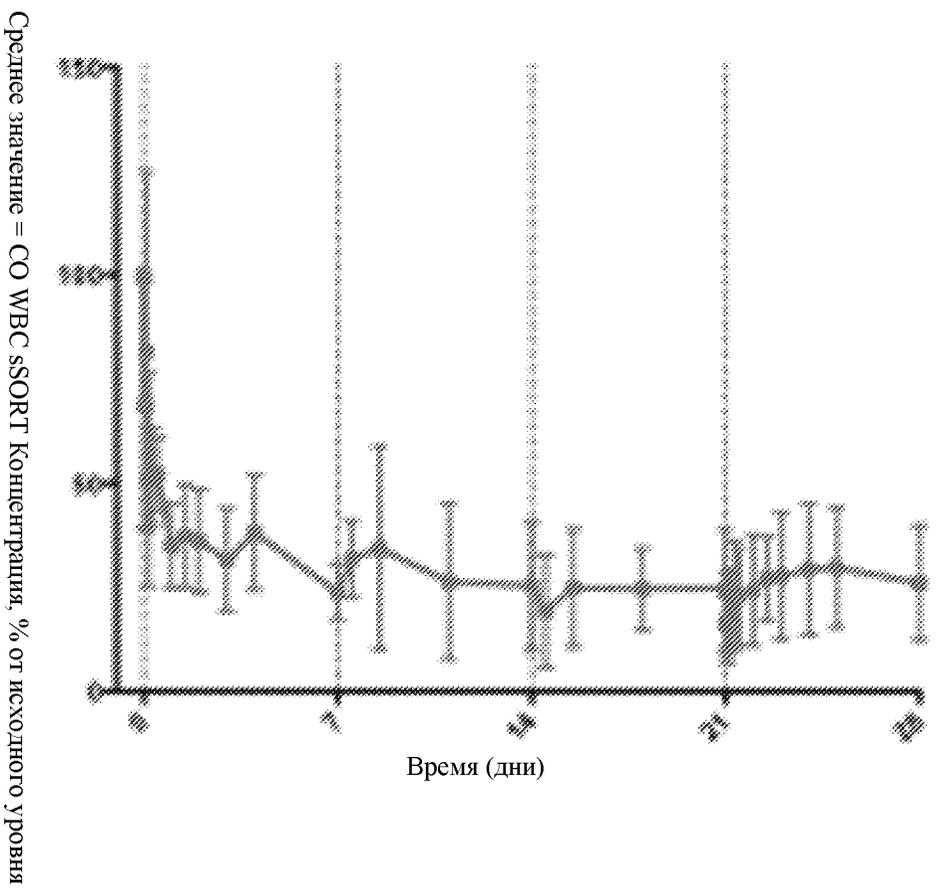
Фиг. 1А



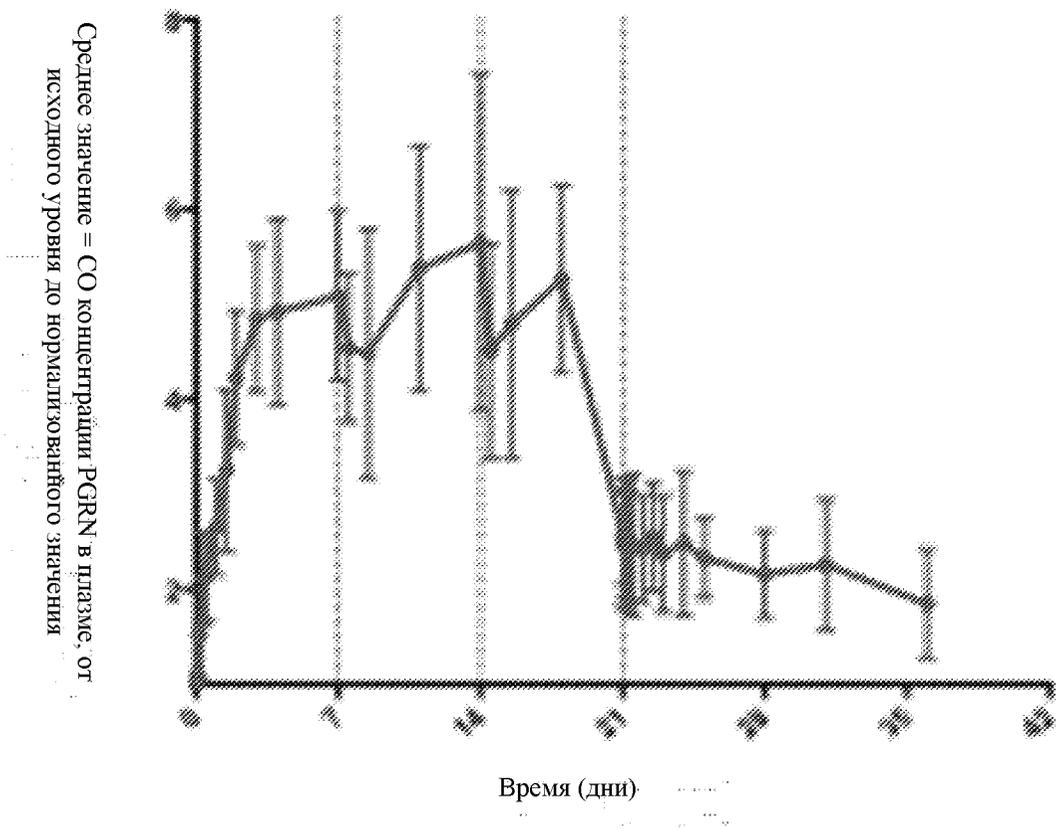
Фиг. 1В



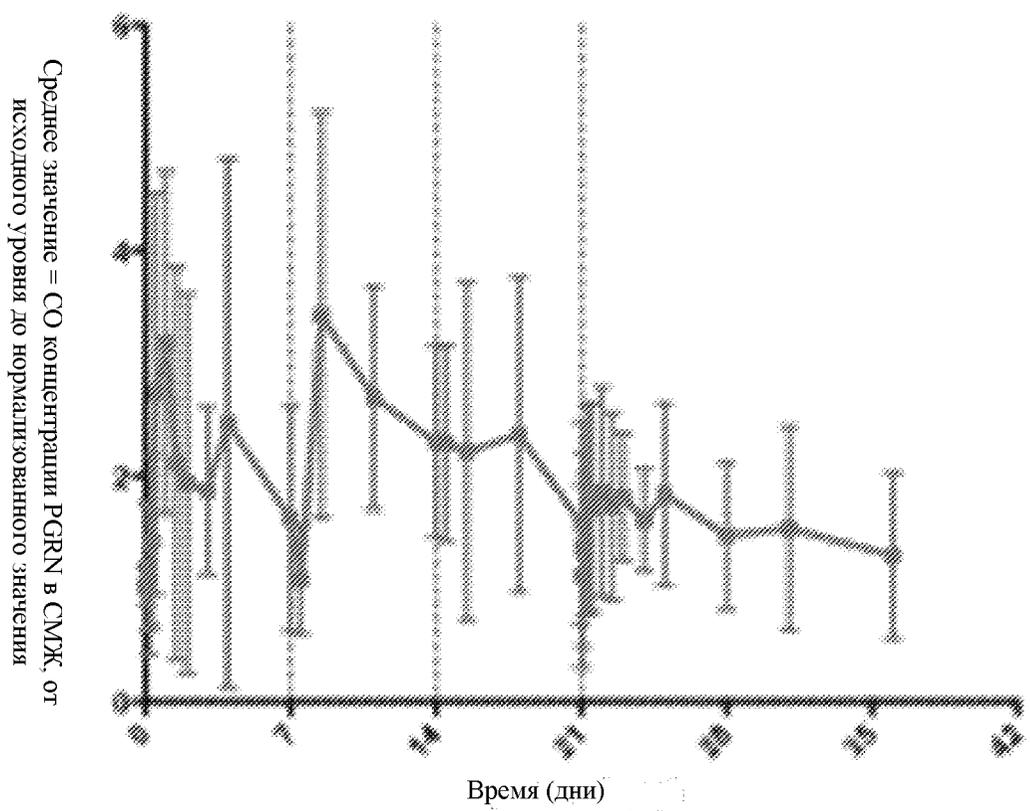
Фиг. 1С



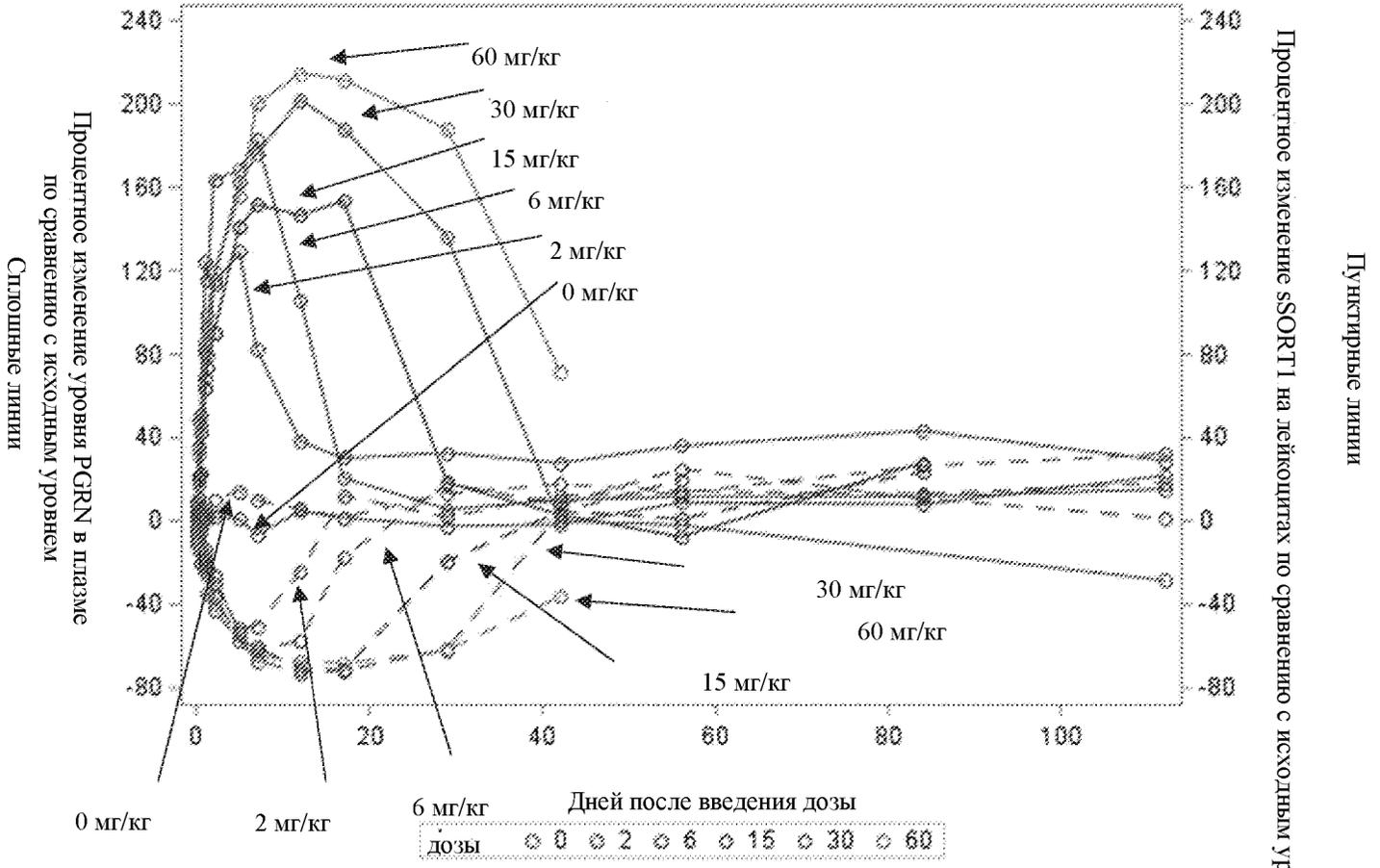
Фиг. 2А



Фиг. 2В

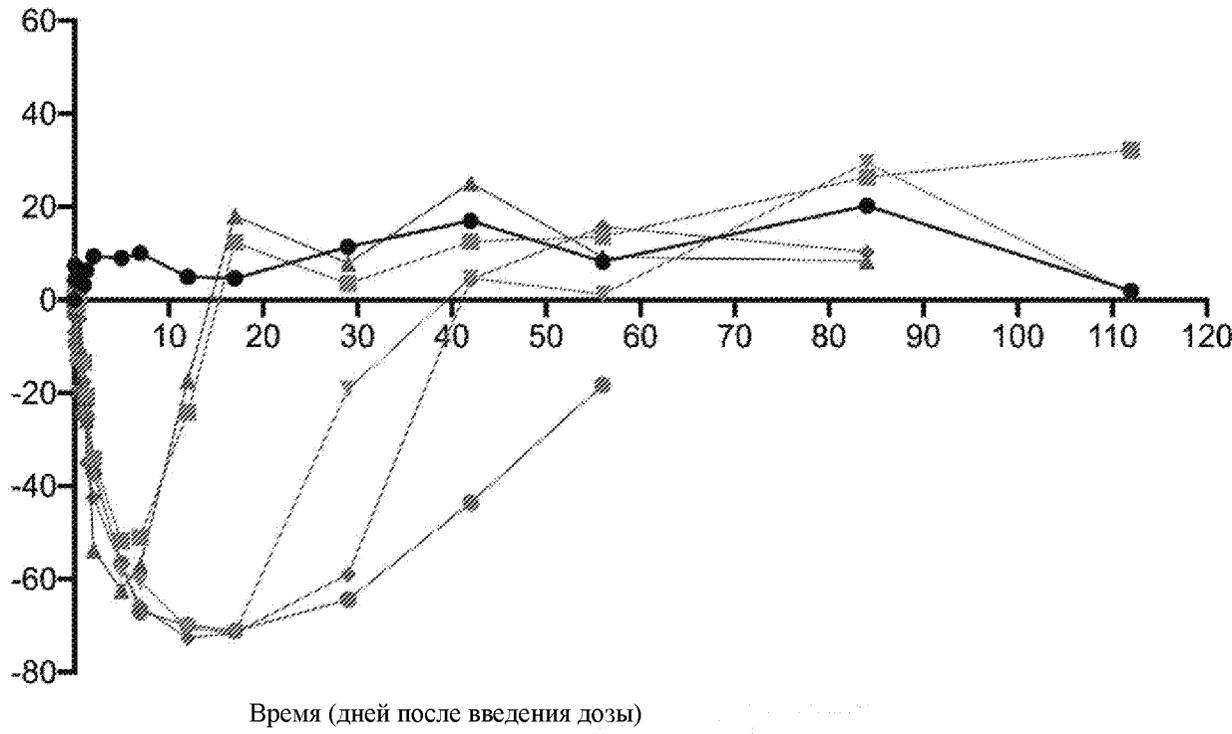


Фиг. 2С



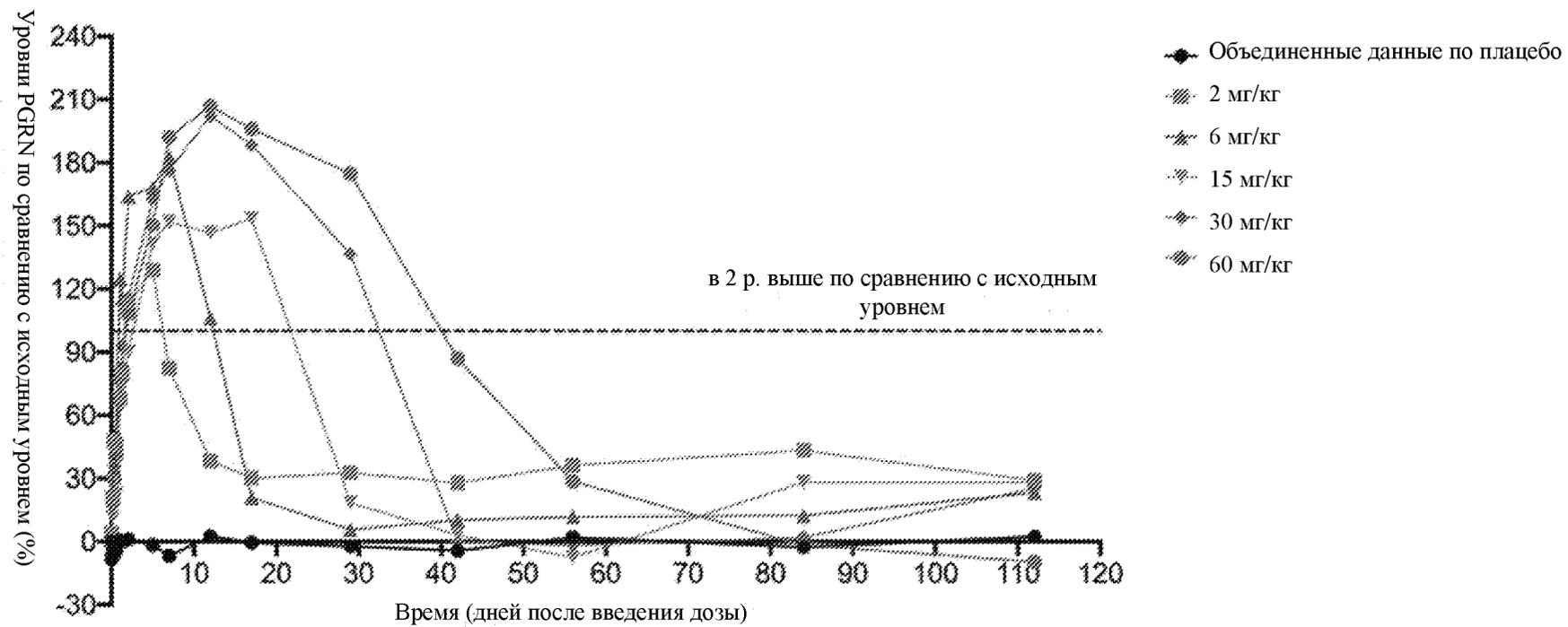
Фиг. 3А

Уровни SORT1 на лейкоцитах по сравнению с исходным уровнем (%)

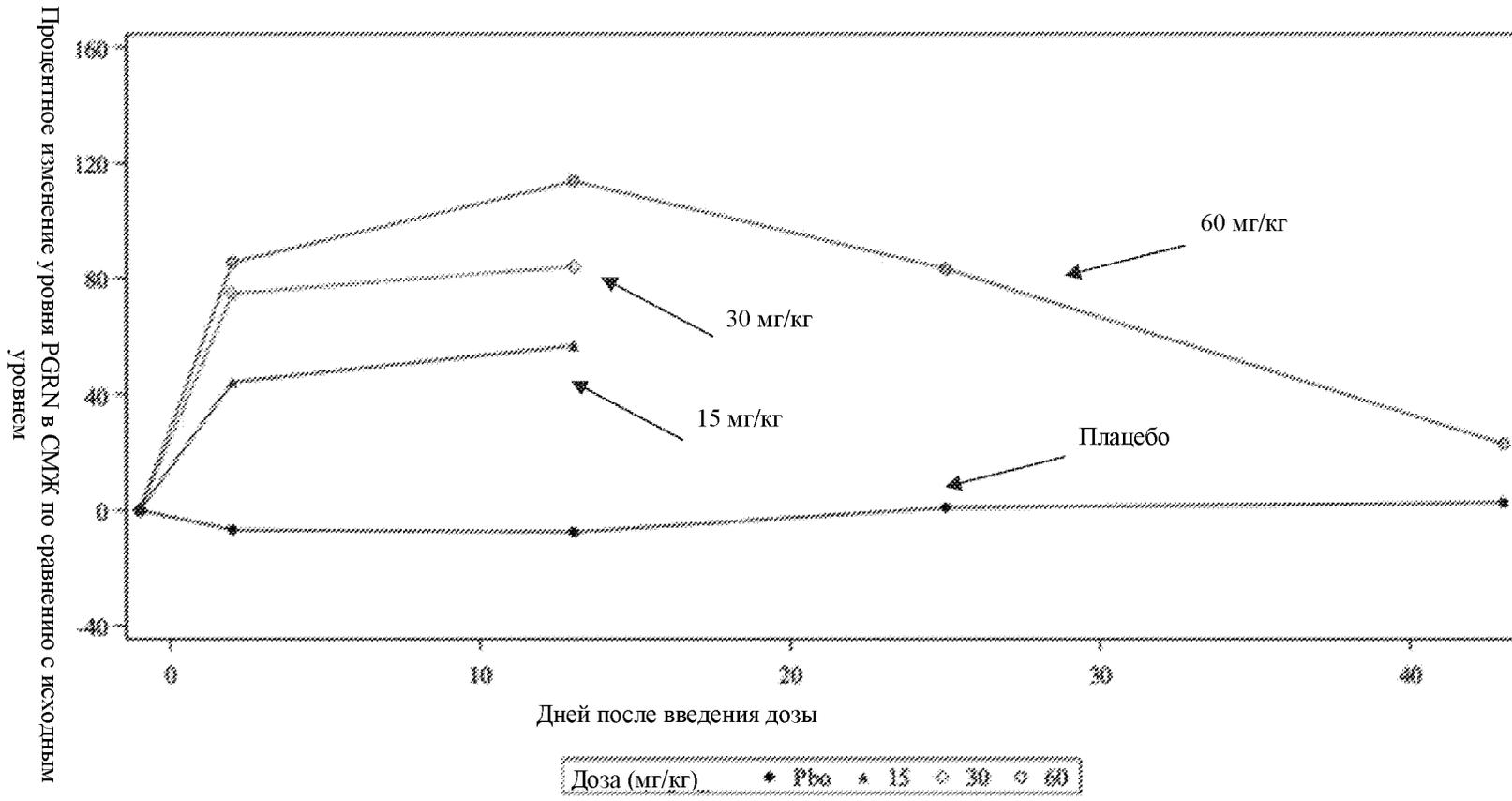


Время (дней после введения дозы)

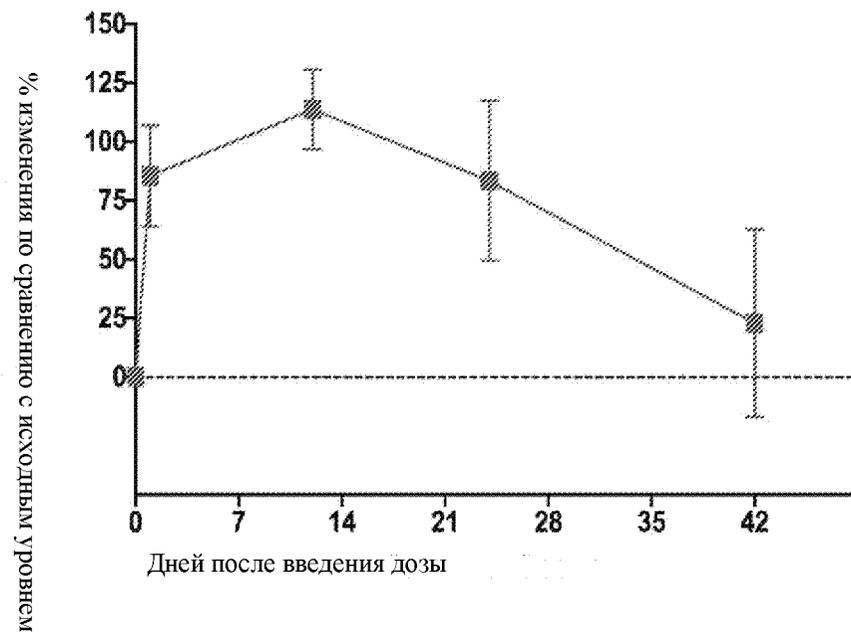
Фиг. 3В



Фиг. 3С

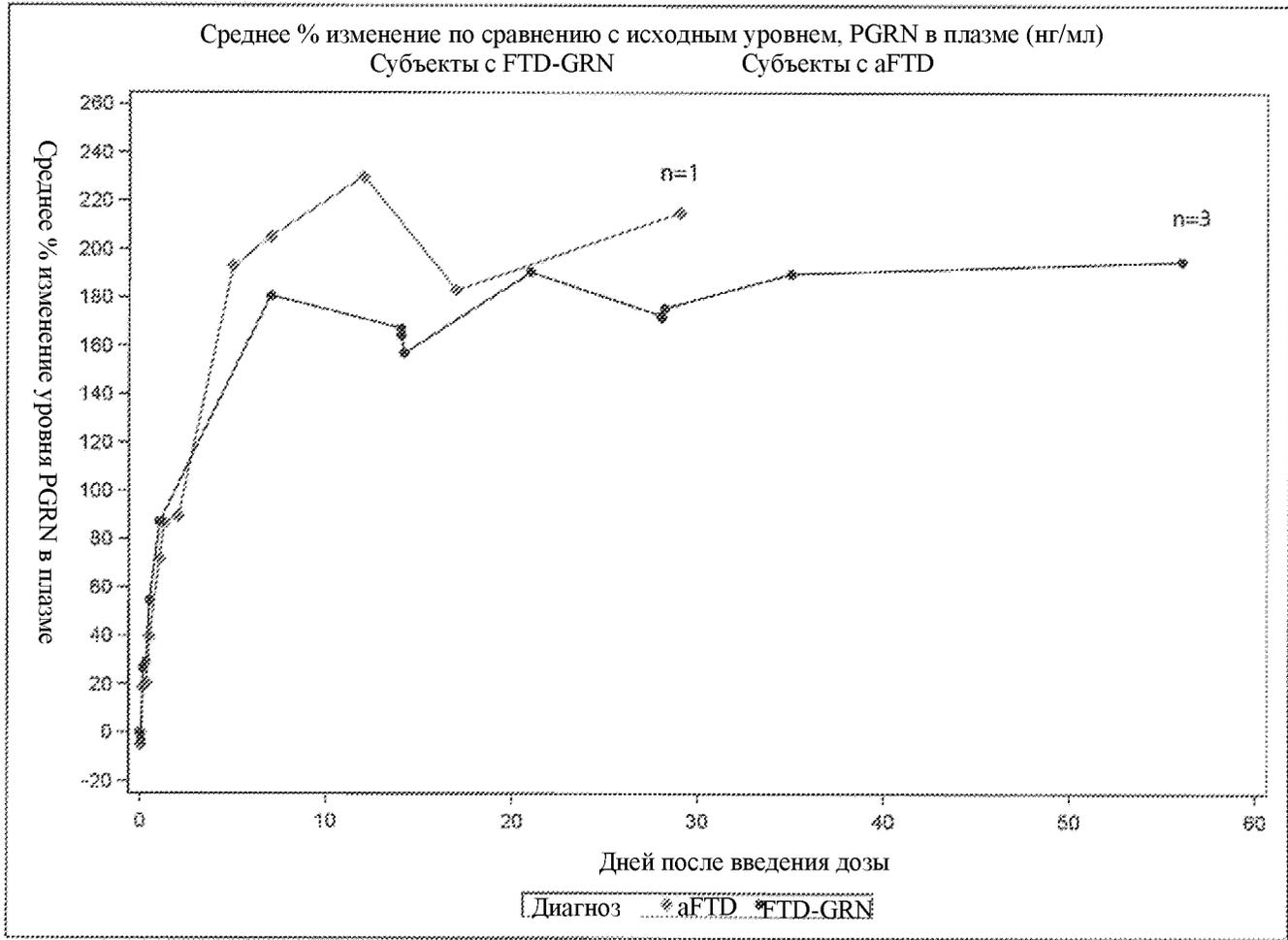


Фиг. 4А.



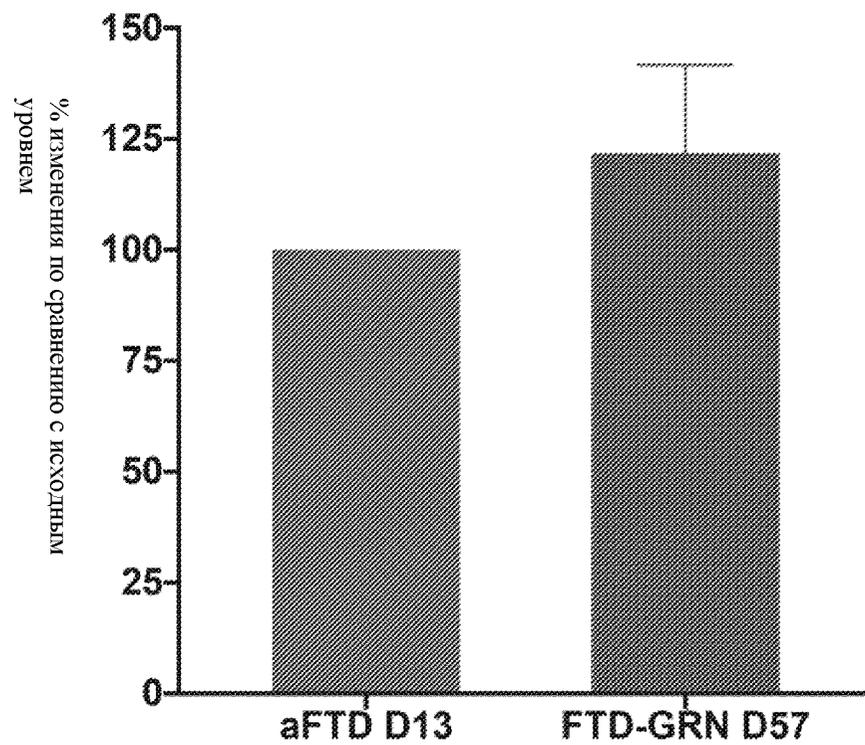
Объединенные данные когорты 5 (60 мг/кг) и когорты 6 (60 мг/кг)

Фиг. 4С

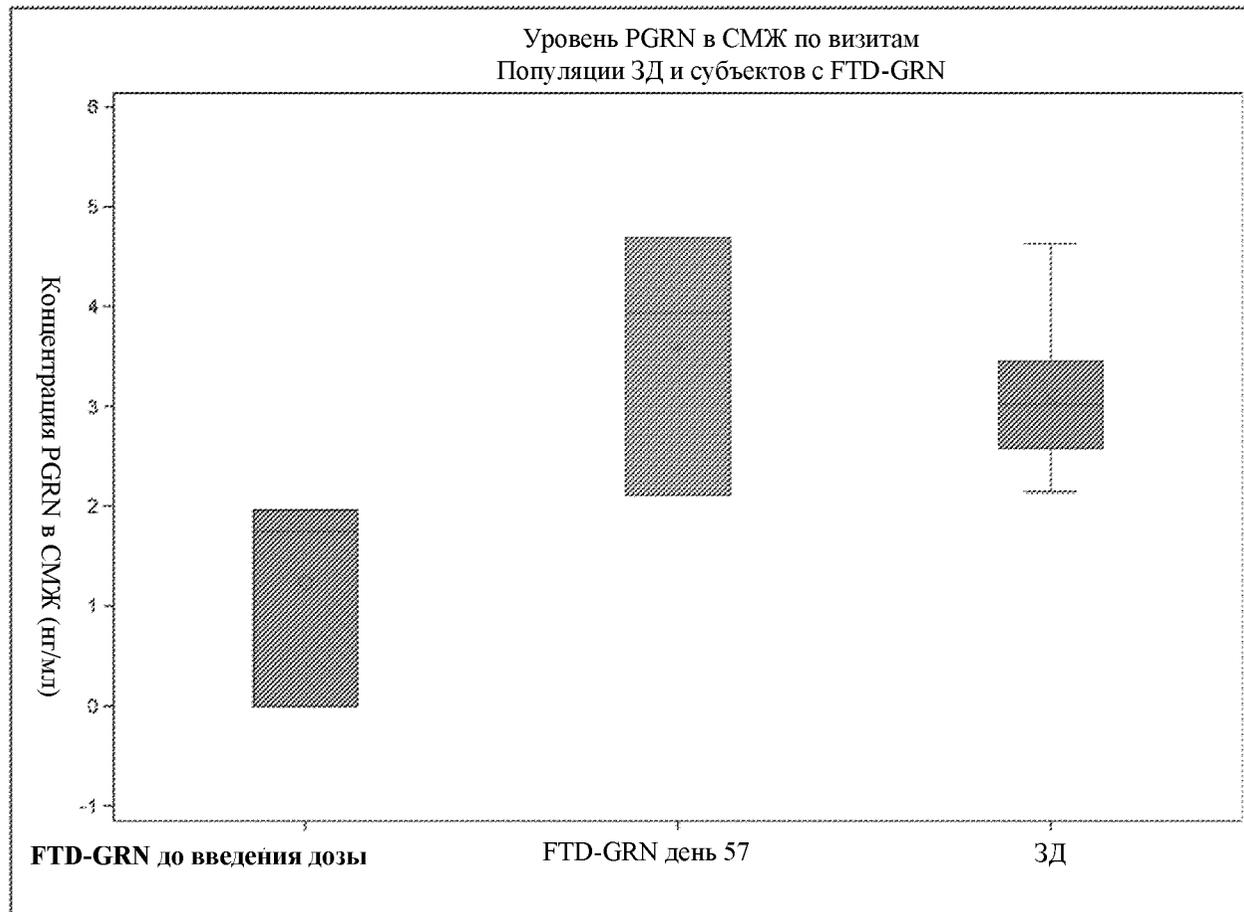


Фиг. 5А

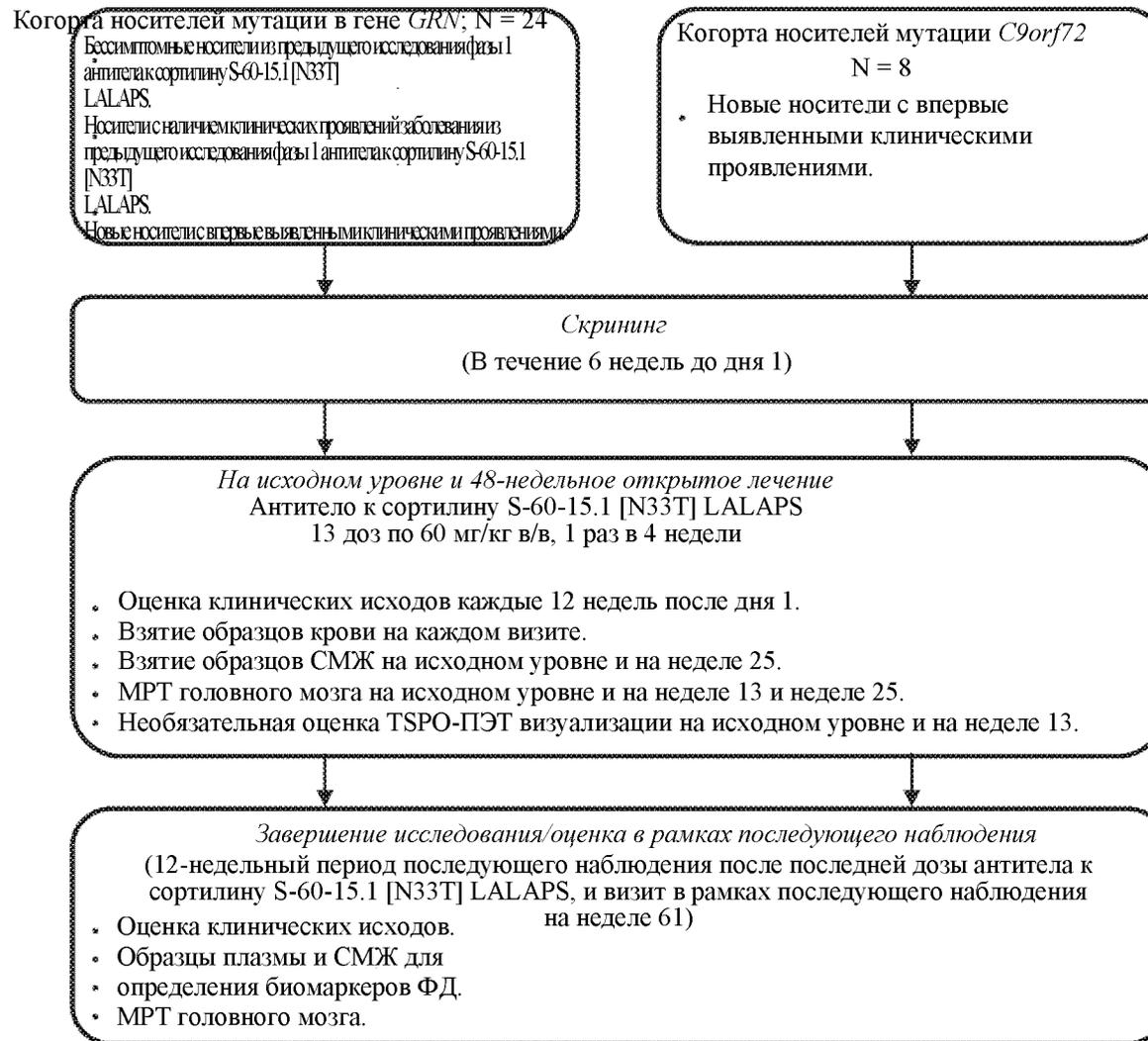
Среднее % изменение уровня PGRN в СМЖ для aFTD и FTD-GRN



Фиг. 5В



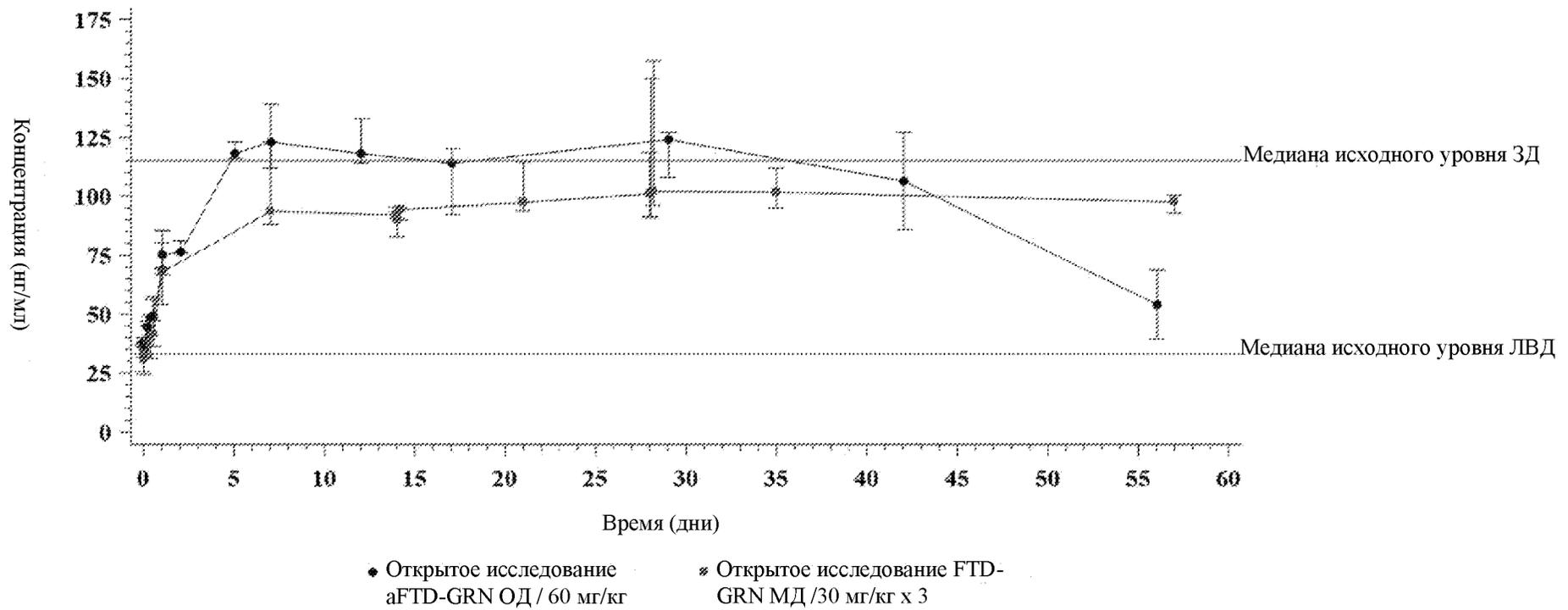
Фиг. 5С



Фиг. 6

Средняя концентрация уровня PGRN в плазме у пациентов с aFTD-GRN (n = 5) и FTD-GRN (n=8)

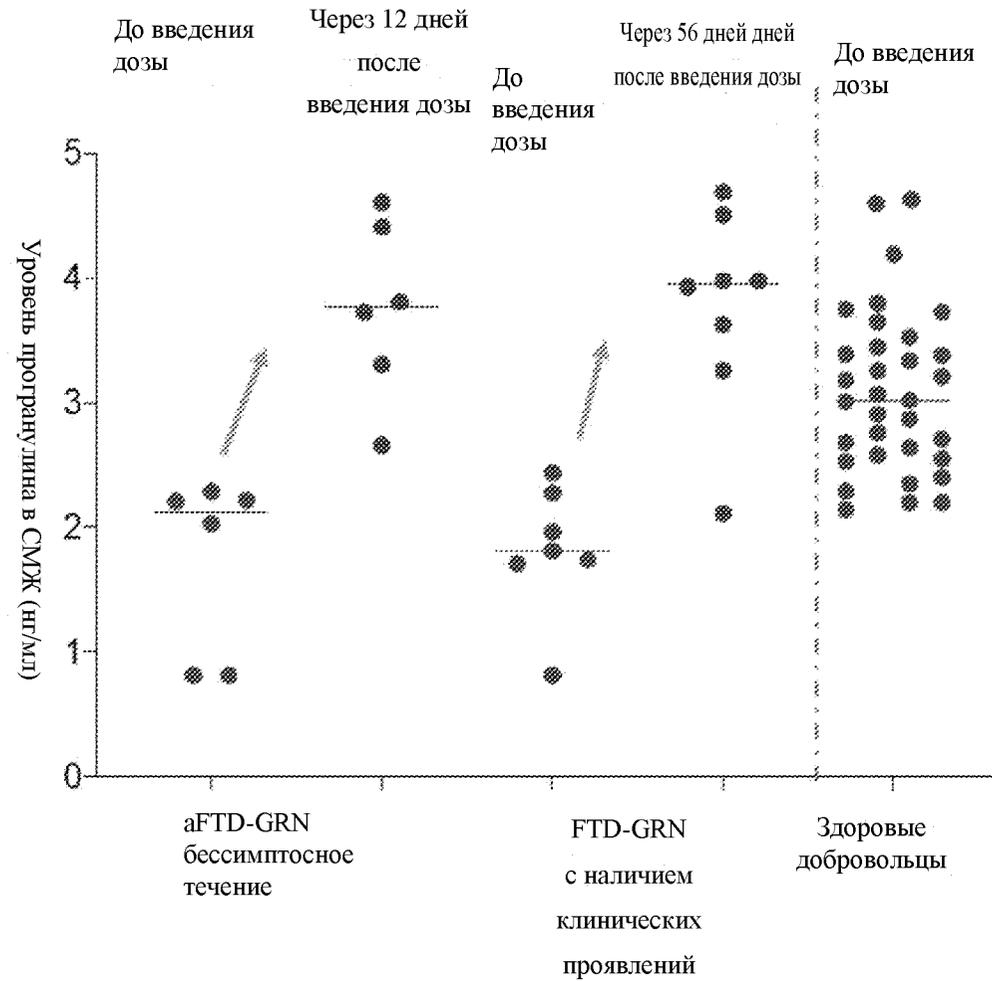
Медианная концентрация
Аналит PGRN
Линейная шкала



17/23

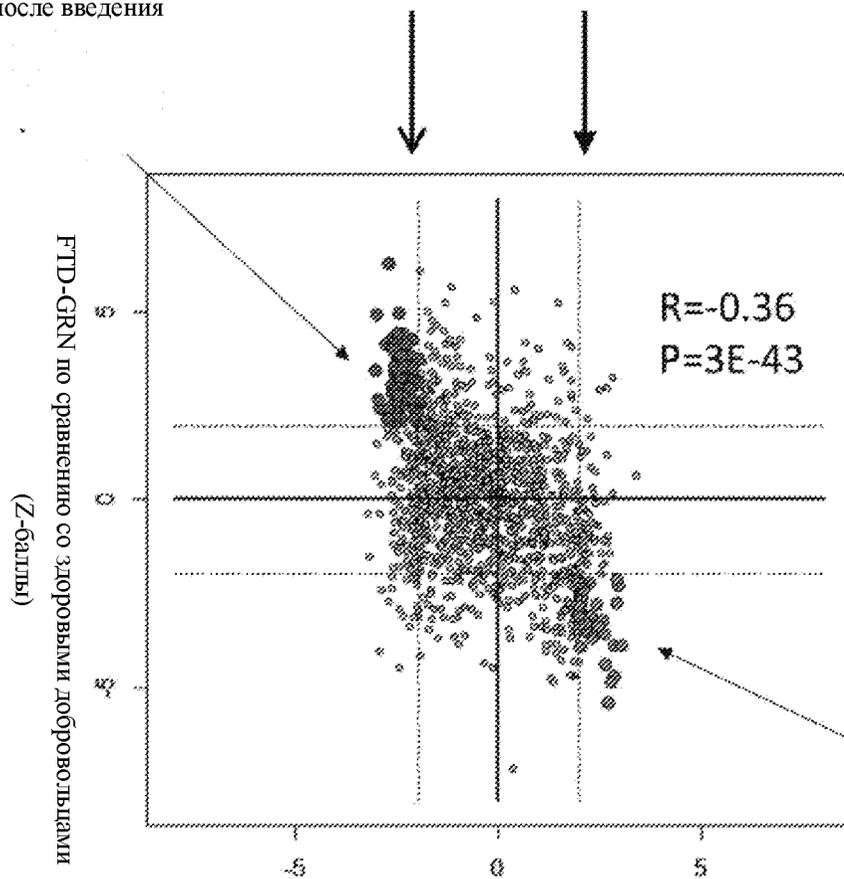
Фиг. 7

Устойчивое увеличение PGRN в СМЖ



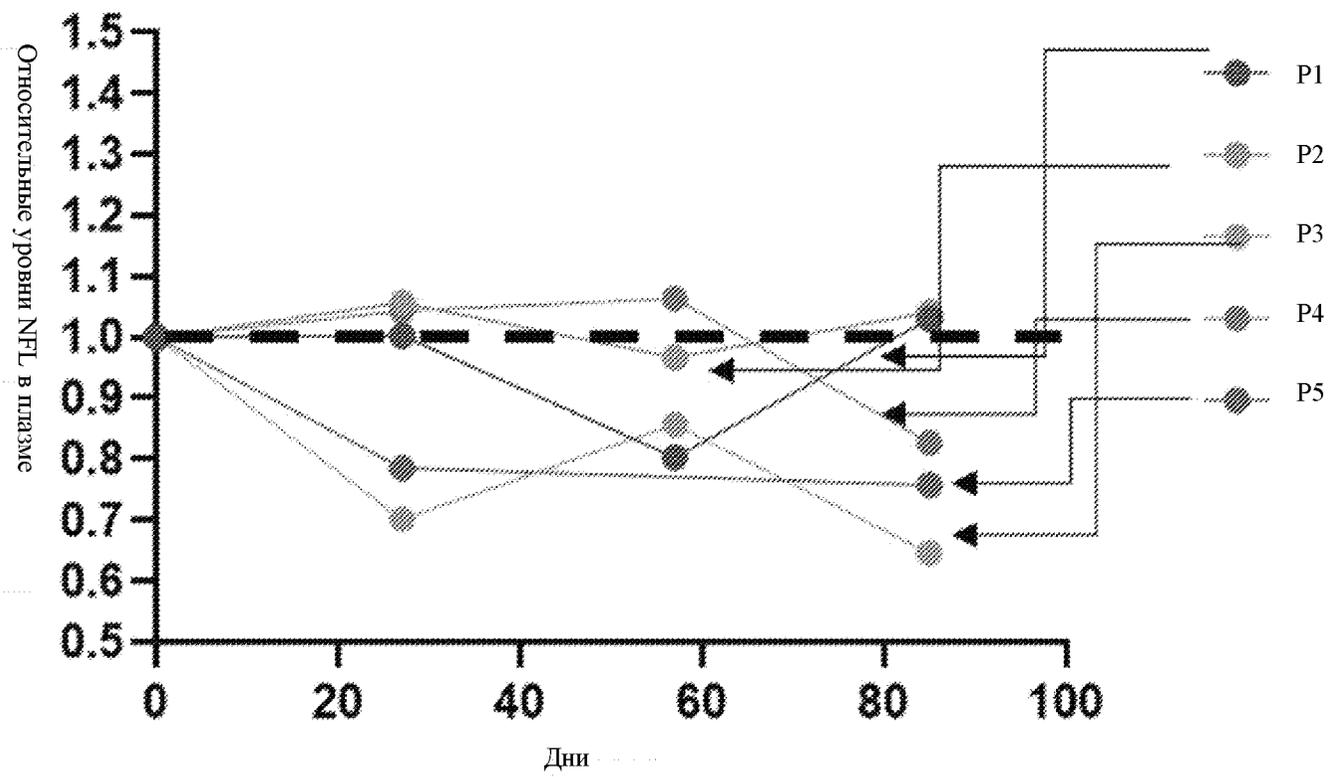
Фиг. 8

Уровни белков с повышенной экспрессией при ЛВД нормализовались после введения антитела к сортилину.



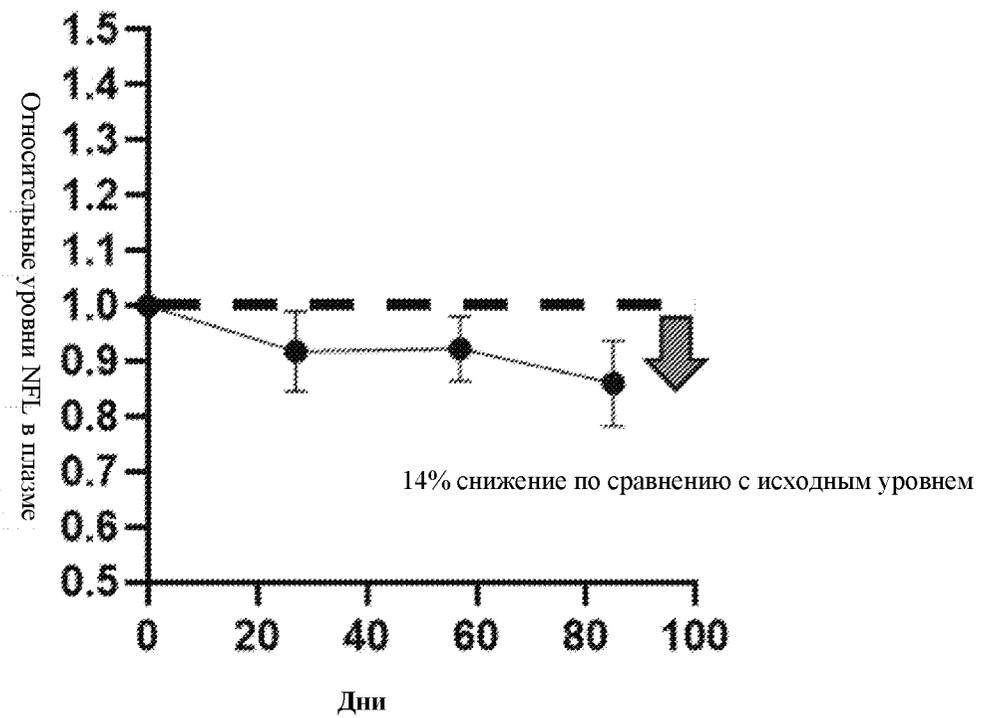
Субъекты с FTD-GRN до лечения (на исходном уровне) по сравнению с прошедшими лечение (день 57) (Z-баллы)

Уровни белков с пониженной экспрессией при ЛВД восстановились после введения антитела к сортилину.

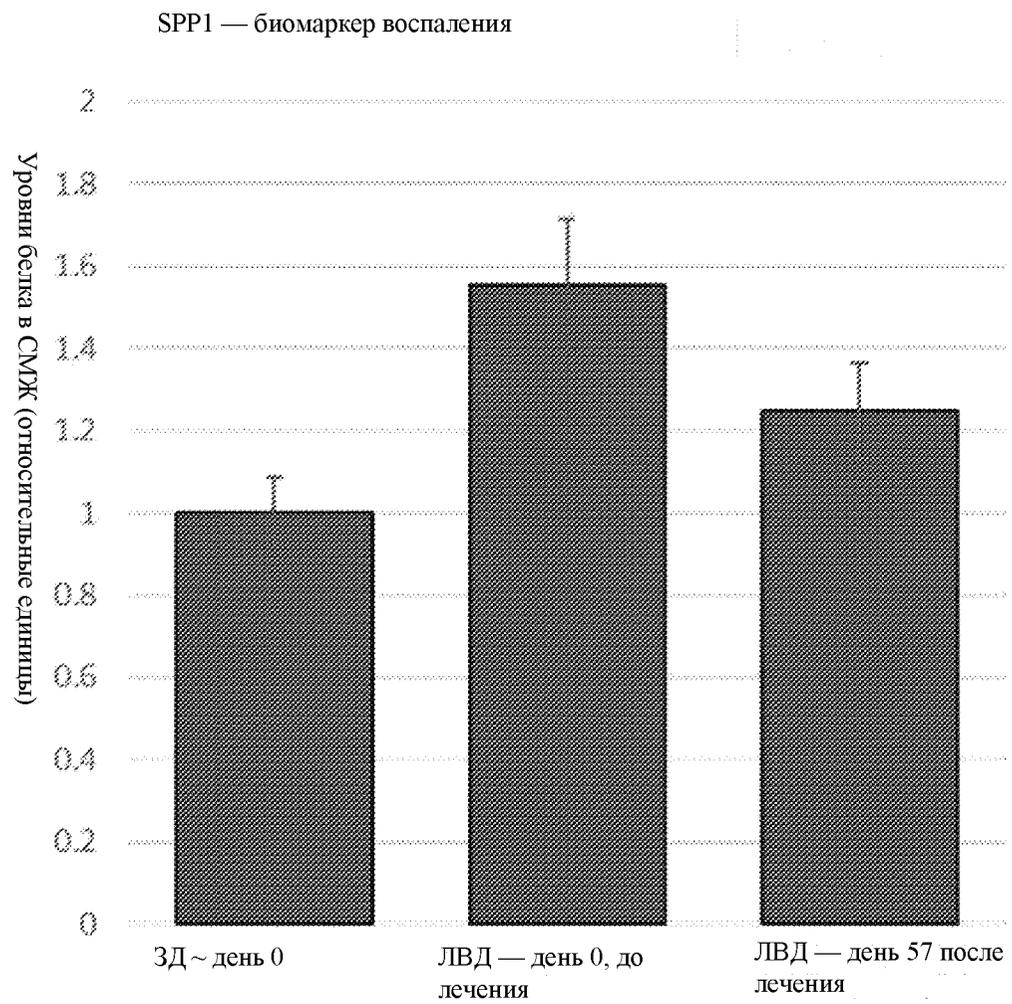


20/23

Фиг. 10А

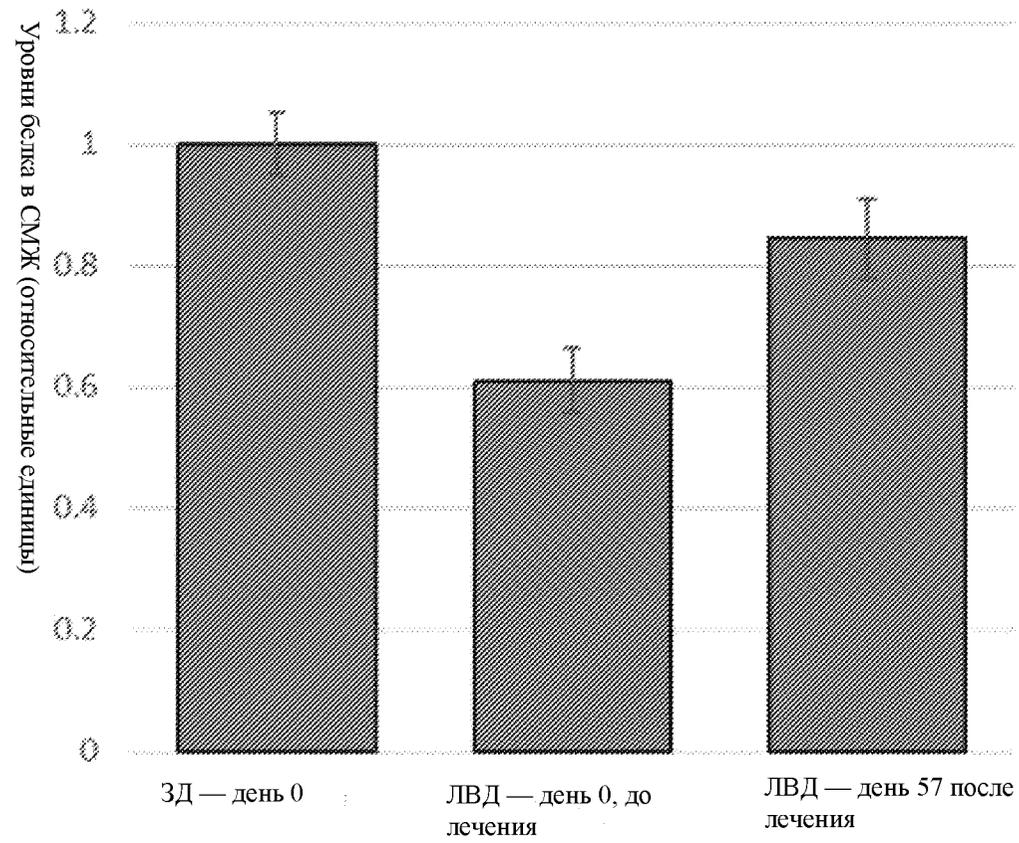


Фиг. 10В



Фиг. 11А

CTSB — лизосомальный белок
биомаркер



Фиг. 11В