

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392238 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.07

(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.11

(54) АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДУ N3pGlu И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/160,490; 63/192,288

(72) Изобретатель:
Минтун Марк, Симс Джон Рандалл II
(US)

(32) 2021.03.12; 2021.05.24

(33) US

(86) PCT/US2022/019903

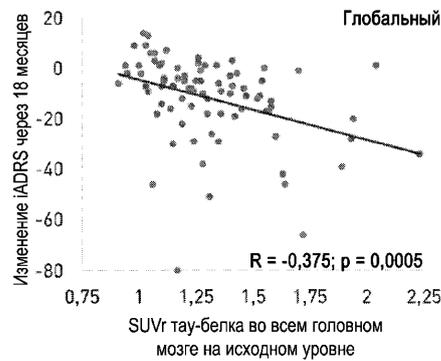
(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(87) WO 2022/192639 2022.09.15

(88) 2022.10.20

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

(57) Способы лечения, профилактики и/или замедления прогрессирования снижения когнитивных функций у человеческих индивидов, имеющих заболевание, характеризующееся отложением Aβ в головном мозге, включая болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию, с применением антител к N3pGlu Aβ.



A1

202392238

202392238

A1

АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДУ N3pGLU И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к области медицины. В частности, настоящее изобретение относится к профилактике или лечению заболевания, характеризующегося отложением бета-амилоида (Аβ) у человеческих индивидов, включая болезнь Альцгеймера (БА), синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА). Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к применению антител к Аβ, включая антитела к Аβ N3pGlu, для лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложением Аβ. В дополнительных аспектах настоящее изобретение относится к лечению или профилактике заболевания, характеризующегося отложением Аβ у человеческих индивидов, причем человеческих индивидов отбирают для лечения или профилактики на основании их уровня нейронального тау-белка / тау-нагрузки и/или скорости снижения их когнитивных функций. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к замедлению прогрессирования БА. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к использованию описанных в настоящем документе антител к N3pGlu для лечения/профилактики/замедления прогрессирования заболевания у пациентов с признаками БА-нейропатологии и либо с легкими когнитивными нарушениями (MCI), либо с легкой стадией БА-деменции.

Накопление пептида β-амилоида (Аβ) в форме амилоидных отложений в головном мозге является ранним и существенным событием при болезни Альцгеймера (БА), что приводит к нейродегенерации и, впоследствии, к появлению клинических симптомов: когнитивных и функциональных нарушений (Selkoe, "The Origins of Alzheimer Disease: A is for Amyloid," *JAMA* 283:1615-7 (2000); Hardy et al., "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics," *Science* 297:353-6 (2002); Masters et al., "Alzheimer's Disease," *Nat. Rev. Dis. Primers* 1:15056 (2015); и Selkoe et al., "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease at 25 years," *EMBO Mol. Med.* 8:595-608 (2016)). Роль амилоидных отложений в способствовании прогрессированию заболевания подтверждается исследованием нетипичных генетических вариантов, которые либо увеличивают, либо уменьшают отложение Аβ (Fleisher et al., "Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study," *JAMA Neurol* 72:316-24 (2015); Jonsson et al., "A Mutation in APP Protects Against Alzheimer's Disease and Age-related Cognitive Decline," *Nature* 488:96-9 (2012)). Кроме того, присутствие амилоидных отложений на ранних стадиях заболевания увеличивает вероятность прогрессирования легкого когнитивного нарушения (MCI) до БА-деменции (Doraiswamy et al., "Amyloid-β Assessed by Florbetapir F18 PET and 18-month Cognitive Decline: A Multicenter Study," *Neurology* 79:1636-44 (2012)). Выдвигается гипотеза, что воздействия, направленные на удаление отложений Аβ (включая амилоидные бляшки), замедлят клиническое прогрессирование БА.

Несколько известных антител к Аβ включают бапинезумаб, гантенерумаб, адуканумаб, GSK933776, соланезумаб, кренезумаб, понезумаб и леканемаб (код разработки BAN2401). Антитела, нацеленные на Аβ, показали себя многообещающими в качестве средства лечения болезни Альцгеймера как в доклинических, так и в клинических исследованиях. Несмотря на их перспективность, несколько нацеленных на амилоид антител не достигли конечных терапевтических показателей в ходе множественных клинических испытаний. История клинических испытаний антител к амилоиду охватывает почти два десятилетия, и в большинстве случаев есть сомнения, что такие виды терапии могут быть эффективными при лечении БА (Aisen et al., "The Future of Anti-amyloid Trials," *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 7: 146-151 (2020)). На сегодняшний день для лечения БА одобрено лишь небольшое количество видов терапии. Применимость такого лечения ограничена, поскольку оно обеспечивает лишь частичное облегчение симптомов и не

способно изменить течение прогрессирования БА. См. также Budd et al., “Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease,” *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 4(4):255-263 (2017) и Klein et al., “Gantenerumab Reduces Amyloid- β Plaques in Patients with Prodromal to Moderate Alzheimer's Disease: A PET Substudy Interim Analysis,” *Alzheimer's Research & Therapy* 11.1: 1–12 (2019).

Амилоидные отложения, обнаруженные у пациентов, включают неоднородную смесь A β -пептидов. N3pGlu A β (также называемый N3pG A β , N3pE A β , A β pE3-42 или A β p3-42) представляет собой усеченную форму пептида A β и обнаруживается только в амилоидных отложениях. В N3pGlu A β отсутствуют первые два аминокислотных остатка на N-конце человеческого A β , а в третьем положении аминокислотной последовательности A β имеется пироглутамат, который является производным от глутаминовой кислоты. Хотя пептид N3pGlu A β представляет собой второстепенный компонент осажденного A β в головном мозге, исследования показали, что пептид N3pGlu A β обладает свойствами агрессивной агрегации и накапливается в начале каскада отложения.

Антитела к пептиду A β известны в данной области техники: патенты США № 7,195,761; 8,591,894; и 8,066,999). Антитела к A β к N3pGlu A β известны в данной области, например в патенте США № 8,679,498 (который включен в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки, включая описанные в нем антитела к N3pGlu A β) описаны антитела к N3pGlu A β и способы лечения заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, с помощью этих антител. Как было показано, пассивная иммунизация путем длительного введения антител к A β , включая N3pGlu A β , обнаруживаемый в отложениях, разрушает агрегаты A β и способствует клиренсу бляшек в головном мозге на различных животных моделях. Донанемаб (описан в патенте США № 8,679,498) представляет собой антитело, направленное на пироглутаматную модификацию третьей аминокислоты эпитопа бета-амилоида (N3pGlu A β), который присутствует только в амилоидных бляшках головного мозга. Механизм действия донанемаба представляет собой нацеливание на существующую амилоидную бляшку, которая является ключевым патологическим отличительным признаком БА, и ее удаление.

На сегодняшний день клинический подход лечения донанемабом ориентирован на пациентов с ранними симптомами БА и существующей амилоидной нагрузкой в головном мозге. Однако вторым нейropатологическим признаком БА является наличие внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, содержащих гиперфосфорилированный тау-белок. Современные модели заболевания позволяют предположить, что A β запускает патологию тау-белка, при которой на более поздних стадиях проявляется более сложное и синергичное взаимодействие между A β и тау-белком, приводящее к прогрессированию заболевания (Busche et al., “Synergy Between Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease,” *Nature Neuroscience* 23:1183-93 (2020)).

В настоящее время не существует болезнь-модифицирующего способа лечения БА. Таким образом, существует потребность в более продвинутых способах лечения заболеваний, включая БА, характеризующихся отложением A β у человеческого индивида. Такие способы должны включать варианты идентификации пациентов, которые от такого лечения, скорее всего, получают терапевтическую пользу. Такие методы лечения и способы не должны сопровождаться повышенной цитотоксичностью или другими известными нежелательными явлениями. Настоящее изобретение нацелено на удовлетворение одной или более из указанных потребностей.

Doody et al., "Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease," *NEJM*, 370; 4, 311–321 (2014): утверждается, что «[н]е наблюдалось явно выраженной разницы между результатами лечения носителей аллеля $\epsilon 4$ гена APOE и людей, которые не являются носителями». В настоящее время было обнаружено, что введение антитела к N3pGlu A β человеческому индивиду, имеющему один или два аллеля APOE $\epsilon 4$ (например, носителю APOE $\epsilon 4$), обеспечивает неожиданную и удивительную эффективность по сравнению с пациентами, не несущими один или более из этих аллелей. Таким образом, настоящие варианты осуществления включают введение доз антител к N3pGlu A β пациентам, которые имеют этот аллель, в качестве средства замедления снижения когнитивных функций у этих пациентов. В частности, было обнаружено, что при введении антитела к N3pGlu A β у носителей APOE $\epsilon 4$ наблюдается больший эффект, чем у не-носителей. Это означает, что у пациентов, которые имеют APOE $\epsilon 4$, наблюдается меньшее снижение когнитивных функций, чем у не-носителей, при измерении с использованием различных клинических измерений и различных конечных показателей.

Согласно вариантам осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (A β) в мозге у человеческого индивида, который определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком, включающие введение терапевтически эффективного количества антитела к A β . Кроме того, согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение предлагает способы лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге у человеческого индивида, который определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, включающие введение терапевтически эффективного количества антитела к A β .

В соответствии с конкретными вариантами осуществления настоящее изобретение предлагает способы лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (A β) в мозге у человеческого индивида, который определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком и который имеет один или два аллеля эпсилон-4 гена, кодирующего аполипопротеин E (называемый в настоящем документе APOE $\epsilon 4$ или APOE4), включающие введение терапевтически эффективного количества антитела к A β . Кроме того, согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение предлагает способы лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге у человеческого индивида, который определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, включающие введение терапевтически эффективного количества антитела к A β .

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к антителу к A β для применения в лечении или профилактике заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге у человеческого индивида, который определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком, включающем введение терапевтически эффективного количества антитела к A β . В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком, а также один или два аллеля APOE $\epsilon 4$.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу к A β для применения в лечении или профилактике заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий высокую нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, а также один или два аллеля APOE $\epsilon 4$.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает антитело к А β для применения в лечении, профилактике или замедлении прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) у человеческого индивида, который определяется как имеющий вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения обеспечено антитело к А β для применения в лечении, профилактике или замедлении прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) у человеческого индивида, который определяется как имеющий вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций и один или два аллеля АРОЕ е4.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к применению антитела к А β при производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями А β в мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) высокую нейрональную нагрузку тау-белком или ii) высокую нейрональную нагрузку тау-белком и один или два аллеля АРОЕ е4. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает применение антитела к А β при производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями А β в мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) нагрузку тау-белком заднелатеральной височной доли или ii) нагрузку тау-белком заднелатеральной височной доли и один или два аллеля АРОЕ е4. И в дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает применение антитела к А β при производстве лекарственного препарата для лечения, профилактики или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) у человеческого индивида, который определяется как имеющий i) вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций или ii) один или два аллеля АРОЕ е4 и вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в настоящем документе, человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доли и в затылочной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид посредством ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография)-нейровизуализации определяется как имеющий нагрузку тау-белком в одной или более из заднелатеральной височной доли, затылочной доли, теменной доли и/или лобной доли. В некоторых вариантах осуществления нагрузка тау-белком в одной или более из заднелатеральной височной доли, затылочной доли, теменной доли и/или лобной доли соответствует нейрональной нагрузке тау-белком более 1,46 SUVr (стандартизованный коэффициент поглощения).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, представленными в настоящем документе, человеческий индивид определяется как имеющий один или два аллеля АРОЕ е4 и нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и затылочной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий один или два аллеля АРОЕ е4 и нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий один или два аллеля АРОЕ е4 и нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид посредством ПЭТ-нейровизуализации определяется как имеющий нагрузку тау-белком в одной или более из заднелатеральной височной доли, затылочной доли, теменной доли и/или лобной

доли, а также один или два аллеля APOE ε4. В некоторых вариантах осуществления нагрузка тау-белком в одной или более из заднелатеральной височной доли, затылочной доли, теменной доли и/или лобной доли соответствует нейрональной нагрузке тау-белком более 1,46 SUVr (стандартизованный коэффициент поглощения).

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящее изобретение предлагает способы лечения, профилактики или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) у человеческого индивида, который определяется как имеющий вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций, включающие введение терапевтически эффективного количества антитела к Аβ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человеческий индивид определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления человеческий индивид определяется как имеющий один или два аллеля APOE ε4. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и в затылочной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и один или два аллеля APOE ε4. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий один или два аллеля APOE ε4 и нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и в затылочной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий один или два аллеля APOE ε4 и нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий один или два аллеля APOE ε4 и нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле.

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, представленного в настоящем документе, человеческий индивид определяется как имеющий вызванное БА медленное снижение когнитивных функций посредством одного или более из ADAS-Cog (когнитивная подшкала оценки болезни Альцгеймера), iADL (шкала оценки инструментальных повседневных действий), CDR-SB (шкала оценки клинической деменции по сумме ячеек), MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), генотипирования по APOE-4, определения уровней нагрузки тау-белком, определения уровней нагрузки фосфорилированным тау-белком, и/или iADRS (интегрированная рейтинговая шкала оценки болезни Альцгеймера). В некоторых вариантах осуществления посредством человеческого индивида определяется посредством iADRS как имеющий вызванное БА медленное снижение когнитивных функций. В некоторых вариантах осуществления показатель по iADRS снизился на менее чем 20 баллов. В некоторых вариантах осуществления показатель по iADRS снизился на менее чем 20 баллов в течение 6-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления показатель по iADRS снизился на менее чем 20 баллов в течение 12-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления показатель по iADRS снизился на менее чем 20 баллов в течение 18-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления показатель по iADRS снизился на менее чем 20 баллов в течение 24-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления посредством генотипирования по APOE-4 человеческий индивид определяется как имеющий вызванное БА

медленное прогрессирование снижения когнитивных функций. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как гетерозиготный по APOE-4. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как гомозиготно-негативный по APOE-4. В некоторых вариантах осуществления посредством MMSE человеческий индивид определяется как имеющий вызванное БА медленное прогрессирование снижения когнитивных функций. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий показатель по MMSE выше 27. В некоторых вариантах осуществления показатель по MMSE снизился на менее чем 3 балла. В некоторых вариантах осуществления показатель по MMSE снизился на менее чем 3 балла в течение 6-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления показатель по MMSE снизился на менее чем 3 балла в течение 12-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления показатель по MMSE снизился на менее чем 3 балла в течение 18-месячного периода. В некоторых вариантах осуществления показатель по MMSE снизился на менее чем 3 балла в течение 24-месячного периода.

В соответствии с некоторыми вариантам осуществления настоящего изобретения, представленного в настоящем документе, человеческий индивид определяется посредством ПЭТ-нейровизуализации как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком посредством ПЭТ-нейровизуализации при значении SUVr выше 1,46. В некоторых вариантах осуществления посредством количественного определения человеческого тау, фосфорилированного по треонину в положении 217 (hTau-pT217), человеческий индивид определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком. В некоторых вариантах осуществления количество hTau-pT217 определяют в биологическом образце человеческого индивида. В некоторых вариантах осуществления биологическая проба представляет собой спинномозговую жидкость. В некоторых вариантах осуществления биологическая проба представляет собой образец крови, сыворотки или плазмы крови.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, представленного в настоящем документе, антитело к A β может представлять собой антитело к N3pG A β . В некоторых вариантах осуществления антитело к N3pG A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), причем LCVR и HCVR выбраны из: (a) LCVR, содержащей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1, и HCVR, содержащей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2; или (b) LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% гомологичную по отношению к аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 1, и HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% гомологичную по отношению к аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, представленного в настоящем документе, введение антитела к N3pG A β включает: i) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к N3pG A β , причем каждую первую дозу вводят один раз примерно через каждые четыре недели; и ii) введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к N3pG A β через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз, причем каждую вторую дозу вводят один раз примерно через каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят первую дозу один раз, два раза или три раза перед введением второй дозы. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят первые дозы, составляющие примерно 700 мг. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят одну или более вторых доз, составляющих примерно 800 мг, примерно

900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг, примерно 1300 мг или примерно 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят одну или более вторых доз, составляющих примерно 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления человеческому индивиду вводят антитело к N3pGlu A β в течение до 72 недель.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, представленного в настоящем документе, заболевание, характеризующееся отложениями A β в головном мозге человеческого индивида, выбрано из группы, состоящей из: доклинической стадии болезни Альцгеймера (БА), клинической стадии БА, продромального периода БА, легкой БА, умеренной БА, тяжелой БА, синдрома Дауна, клинической стадии церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической стадии церебральной амилоидной ангиопатии. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид представляет собой пациента с ранними симптомами БА. В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид находится на продромальной стадии БА и/или имеет обусловленную БА легкую деменцию.

Для целей настоящего изобретения уровень тау-белка или нагрузка тау-белком (эти понятия используют в настоящем документе взаимозаменяемо) у человеческого индивида могут быть определены с использованием методик или способов, которые, например, позволяют обнаруживать или количественно определять i) мозговое или нейрональное отложение тау-белка, ii) тау-белок в крови, сыворотке и/или плазме крови или iii) тау-белок в спинномозговой жидкости. В некоторых вариантах осуществления нейрональную нагрузку тау-белком (определяемую с помощью ПЭТ или с помощью анализа крови, сыворотки крови, плазмы крови или спинномозговой жидкости) можно использовать для стратификации субъектов на основании нейрональной нагрузки тау-белком (например, низкая, умеренная или высокая нейрональная нагрузка тау-белком).

Нейрональную нагрузку тау-белком можно определять с использованием таких способов, как тау-визуализация с помощью ПЭТ-радиоактивно меченных соединений, (см. Leuzy et al., “Diagnostic Performance of RO948 F18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative Disorders,” *JAMA Neurology* 77.8:955-965 (2020); Ossenkoppele et al., “Discriminative Accuracy of [¹⁸F]-flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders,” *JAMA* 320, 1151-1162, doi:10.1001/jama.2018.12917 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки), включая использование [¹⁸F]-флортауципира, который является лигандом для ПЭТ. ПЭТ-изображения тау-белка можно, например, количественно оценивать для определения SUVr (соотношения стандартизованных значений накопления) с помощью опубликованных способов (Pontecorvo et al., “A Multicentre Longitudinal Study of Flortaucipir (18F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia,” *Brain* 142:1723-35 (2019); Devous et al., “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *Journal of Nuclear Medicine* 59:937-43 (2018); Southekal et al., “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944-51 (2018), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки) и/или для визуальной оценки пациентов, например, в целях определения того, имеет ли пациент характерные для БА особенности (публикация Fleisher et al., “Positron Emission Tomography Imaging With [¹⁸F]-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes,” *JAMA Neurology* 77:829-39 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Более низкие значения SUVr указывают на меньшую нагрузку тау-белком, тогда как более высокие значения SUVr указывают на более высокую нагрузку тау-белком. В одном варианте осуществления количественная оценка при сканировании с флортауципиром осуществляется с помощью автоматизированного конвейера обработки изображений, как

описано в публикации Southekal et al., “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018), полностью включено в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления подсчет в пределах конкретной представляющей интерес области головного мозга (например, мультиблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA, см. публикацию Devous et al., “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки) сравнивают с референсной областью, причем референсная область представляет собой, например, весь мозжечок (wholeCere), серое вещество мозжечка (cereCrus), белое вещество на основе атласа (atlasWM), специфичное для субъекта белое вещество (ssWM, например, с использованием параметрической оценки интенсивности референсного сигнала (PERSI), см. публикацию Southekal et al., “Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Пример способа определения нагрузки тау-белком представляет собой количественный анализ, описанный как соотношение стандартизованных значений накопления (SUVr), что отображает количественные значения в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (например, с использованием способа MUBADA) по сравнению с референсной областью (например, с использованием способа PERSI).

В некоторых вариантах осуществления фосфорилированный тау-белок (Р-тау; фосфорилированный либо по треонину 181 или 217, либо их комбинации), можно использовать для измерения нагрузки тау-белком / содержания тау-белка для целей настоящего изобретения (Barthelemy et al., “Cerebrospinal Fluid Phospho-tau T217 Outperforms T181 as a Biomarker for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and PET Amyloid-positive Patient Identification,” *Alzheimer's Res. Ther.* 12, 26, doi:10.1186/s13195-020-00596-4 (2020); Mattsson et al., “A β Deposition is Associated with Increases in Soluble and Phosphorylated Tau that Precede a Positive Tau PET in Alzheimer's Disease,” *Science Advances* 6, eaaz2387 (2020), которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). В определенном варианте осуществления антитела, направленные против тау-белка человека, фосфорилированного по треонину в положении 217, можно использовать для измерения нагрузки тау-белком / содержания тау-белка у субъекта (см. International Patent Application Publication No. WO 2020/242963, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Настоящее изобретение включает в некоторых вариантах осуществления применение антител к тау-белку, описанных в публикации WO 2020/242963, для измерения нагрузки тау-белком / содержания тау-белка у субъекта. Антитела к тау-белку, описанные в WO 2020/242963, направлены против изоформ тау-белка человека, экспрессируемых в ЦНС (например, они распознают экспрессируемые в ЦНС изоформы, и не распознают изоформы тау-белка человека, экспрессируемые исключительно вне ЦНС).

Субъект является позитивным в отношении амилоидных отложений, когда амилоид обнаруживается в головном мозге способами, такими как визуализация амилоида с использованием радиоактивно меченных соединений для ПЭТ, или с использованием диагностического средства для обнаружения А β или биомаркера А β . Пример способа определения амилоидной нагрузки в головном мозге, включают, например, использование флорбетапира (Carpenter, et al., “The Use of the Exploratory IND in the Evaluation and Development of ¹⁸F-PET Radiopharmaceuticals for Amyloid Imaging in the Brain: A Review of One Company's Experience,” *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53.4:387 (2009), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки); флорбетабен (публикация Syed et al., “[¹⁸F]Florbetaben: A Review in β -Amyloid PET Imaging in Cognitive Impairment,” *CNS Drugs* 29, 605–613 (2015), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки); и флуметамол (Heurling et al., “Imaging

β -amyloid Using [^{18}F] Flutemetamol Positron Emission Tomography: From Dosimetry to Clinical Diagnosis,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43.2: 362-373 (2016), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). [^{18}F]-флорбетапир может обеспечивать качественное и количественное измерение нагрузки бляшками в головном мозге у пациентов, включая пациентов с продромальной стадией БА или легкой БА-деменцией, а также может использоваться для оценки уменьшения количества амилоидных бляшек в головном мозге.

Дополнительно для измерения амилоидной нагрузки можно использовать анализ спинномозговой жидкости или плазмы крови на β -амилоид. Например, А β 42 можно использовать для измерения амилоида головного мозга (Palmqvist, S. *et al.*, “Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid Beta-amyloid 42: a Cross-validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol* 71, 1282-1289 (2014), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления в качестве биомаркера бета-амилоида можно использовать соотношение А β 42/А β 40 или А β 42/А β 38 (Janelidze *et al.*, “CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 Ratios: Better Diagnostic Markers of Alzheimer Disease,” *Ann Clin Transl Neurol* 3, 154-165 (2016), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления отложения амилоидных бляшек в головном мозге или А β в спинномозговой жидкости или плазме крови можно использовать для разделения субъектов на группы на основании амилоидной нагрузки.

Используемые здесь взаимозаменяемые термины «антитело к N3pGlu А β », «антитело к N3pG» или «антитело к N3pE» относятся к антителу, которое предпочтительно связывается с N3pGlu А β по сравнению с А β 1-40 или А β 1-42. Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu А β » и несколько конкретных антител, включая «hE8L», «B12L» и «R17L», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в патенте США № 8,679,498 В2 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки). См., например, таблицу 1 патента США № 8,679,498 В2. Каждое из антител, описанных в патенте США № 8,679,498 В2, включая антитела «hE8L», «B12L» и «R17L», можно использовать в качестве антитела к N3pGlu А β настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu А β , описанных в различных аспектах настоящего изобретения. Другие типичные виды антител к N3pGlu А β включают, без ограничений, антитела, описанные в патенте США № 8,961,972; патент США № 10,647,759; патент США № 9,944,696; WO 2010/009987A2; WO 2011/151076A2; WO 2012/136552A1, и их эквиваленты, например, указанные в статье 35 Свода законов США (35 U.S.C 112(f)).

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu А β » и несколько конкретных антител идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в патенте США № 8,961,972 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки). патент США № 10,647,759 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки); и патент США № 9,944,696 (который полностью включен в настоящий документ путем ссылки). Любое из антител к N3pGlu А β , описанных в патентах США №№ 8,961,972; 9,944,696; и 10,647,759, можно использовать в качестве антитела к N3pGlu А β настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu А β , описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu А β » и несколько конкретных антител, включая «Антитело VI», «Антитело VII», «Антитело VIII» и «Антитело IX», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в публикации WO2010/009987A2 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Каждое из этих четырех антител

(например, «Антитело VI», «Антитело VII», «Антитело VIII» и «Антитело IX») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu A β настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu A β , описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu A β » и несколько конкретных антител, включая «Антитело X» и «Антитело XI», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения таких антител) в публикации WO 2011/151076A2 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Каждое из этих двух антител (например, «Антитело X» и «Антитело XI») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu A β настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu A β , описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет понятно, что «антитело к N3pGlu A β » и несколько конкретных антител, включая «Антитело XII» и «Антитело XIII», идентифицированы и описаны (вместе со способами получения и применения упомянутых антител) в публикации WO 2012/136552A1 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Каждое из этих четырех антител (например, «Антитело XII» и «Антитело XIII») можно использовать в качестве антитела к N3pGlu A β настоящего изобретения или вместо антител к N3pGlu A β , описанных в различных аспектах настоящего изобретения.

В настоящем документе «антитело» представляет собой молекулу иммуноглобулина, содержащую две HC и две LC, связанные дисульфидными связями. Аминоконцевая часть каждой LC и HC включает переменный участок, ответственный за распознавание антигена через определяющие комплементарность участки (CDR), содержащиеся в них. CDR перемежаются с участками, которые являются более консервативными, называемыми каркасными участками. Назначение аминокислот доменам CDR в областях LCVR и HCVR антител настоящего изобретения основано на следующем: Нумерация по Кабаты (Kabat, et al., Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971); Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91--3242 (1991)) и конвенции по нумерации по Норсу (North et al., A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations, Journal of Molecular Biology, 406:228--256 (2011)). В соответствии с указанным выше способом определяли CDR антител настоящего изобретения.

Антитела согласно настоящему изобретению представляют собой моноклональные антитела («мАТ»). Моноклональные антитела могут быть получены, например, с помощью гибридомных технологий, рекомбинантных технологий, технологий фагового дисплея, синтетических технологий, например, CDR-трансплантации, или комбинаций таких или других технологий, известных в данной области техники. Моноклональные антитела настоящего изобретения представляют собой человеческие или гуманизированные антитела. Гуманизированные антитела могут быть сконструированы так, чтобы содержать одну или более каркасных областей человека (или по существу человеческих каркасных областей), окружающих CDR, полученные из антитела, не являющегося человеческим. Каркасные последовательности зародышевой линии человека можно получить у компании ImunoGeneTics (INGT) через веб-сайт компании, <http://imgt.cines.fr> или из публикации *The Immunoglobulin FactsBook* by Marie-Paule Lefranc and Gerard Lefranc, Academic 25 Press, 2001, ISBN 012441351. Методики получения человеческих и гуманизированных антител хорошо известны в данной области. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или кодирующая его нуклеиновая кислота предоставлены в изолированной форме. Используемый в данном документе термин «выделенный» относится к белку, пептиду или нуклеиновой кислоте, которые не обнаружены в природе и не содержат или практически не содержат другие макромолекулярные вещества, обнаруженные в клеточной среде. Термин «по существу не содержат», как используется в данном документе,

означает, что представляющие интерес белок, пептид или нуклеиновая кислота содержат более чем 80% (в мольном отношении) макромолекулярных компонентов, предпочтительно более чем 90% и более предпочтительно более чем 95%.

Антитела настоящего изобретения вводят в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело настоящего изобретения, можно вводить субъекту с риском или проявлением заболеваний или расстройств, как описано в настоящем документе, парентеральными путями (например, подкожным, внутривенным, внутривнутрибрюшинным, внутримышечным). Подкожные и внутривенные пути являются предпочтительными.

Термины «лечение», «проведение лечение» или «лечить» и тому подобное включают в себя сдерживание, замедление или остановку прогрессирующего или тяжести существующего симптома, состояния, заболевания или расстройства у субъекта. Термин «пациент» обозначает человека.

Термин «профилактика» означает профилактическое введение антитела настоящего изобретения бессимптомному субъекту или субъекту с доклинической болезнью Альцгеймера для профилактики возникновения или прогрессирующего заболевания.

Термин «замедление прогрессирующего» в контексте настоящего документа означает задержку или замедление прогрессирующего заболевания или его симптомов у субъекта.

Термины «заболевание, характеризующееся отложением Аβ» или «заболевание, характеризующееся отложениями Аβ» используются взаимозаменяемо и относятся к заболеванию, которое патологически характеризуется отложениями Аβ в головном мозге или в сосудистой системе головного мозга. Это включает в себя такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральная амилоидная ангиопатия. Клинический диагноз, стадия или прогрессирующее заболевание Альцгеймера может быть легко определен лечащим диагностом или медицинским работником, таким как специалист в данной области, с использованием известных методик и путем наблюдения результатов. Это по существу включает в себя визуализацию бляшек в головном мозге, оценку психического или когнитивного расстройства (например, по рейтинговой шкале клинической деменции — сумма ячеек (CDR-SB), по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) или шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивный статус (ADAS-Cog)) или функциональную оценку (например, кооперативное исследование болезни Альцгеймера — деятельность повседневной жизни (ADCS-ADL)). Когнитивную и функциональную оценку можно использовать для определения изменений когнитивной функции пациента (например, снижения когнитивных функций) и функционального снижения (например, ухудшения функционального состояния). Соответственно, у субъекта может быть установлено «медленно прогрессирующее» снижение когнитивных функций в соответствии с методикой, описанной в настоящем документе. В примере осуществления «медленно прогрессирующее» снижение когнитивных функций можно идентифицировать посредством iADRS, при этом показатели по iADR у субъекта снижаются на менее чем примерно 20 баллов, например за определенный период времени (например, 6, 12, 18 или 24 месяца). В другом примере осуществления «медленно прогрессирующее» снижение когнитивных функций можно идентифицировать посредством генотипирования по APOE-4, причем субъект является гомозиготно-отрицательным по APOE-4 или гетерозиготным по APOE-4. В другом примере осуществления «медленно прогрессирующее» снижение когнитивных функций может быть идентифицировано посредством MMSE, причем субъект определяется, как имеющий значение по MMSE примерно на уровне 27 или снижение значения по MMSE менее чем примерно 3 в течение заданного периода времени (например, 6, 12, 18 или 24 месяца). «Клиническая стадия болезни Альцгеймера», как используется в данном описании, представляет собой диагностированную стадию болезни Альцгеймера. Это включает в

себя состояния, диагностированные как продромальная болезнь Альцгеймера, легкая болезнь Альцгеймера, умеренная болезнь Альцгеймера и тяжелая болезнь Альцгеймера. Термин «доклиническая стадия болезни Альцгеймера» представляет собой стадию, которая предшествует клинической стадии болезни Альцгеймера, где измеримые изменения в биомаркерах (таких как уровни A β 42 в СМЖ или отложения бляшек в головном мозге по данным ПЭТ-сканирования на амилоид) указывают на самые ранние признаки у пациента с патологией Альцгеймера, прогрессирующие до клинической стадии болезни Альцгеймера. Обычно это происходит до того, как становятся заметны такие симптомы, как потеря памяти и спутанность сознания. Доклиническая болезнь Альцгеймера также включает досимптоматическое аутосомно-доминантное носительство, а также пациентов с более высоким риском развития БА из-за носительства одного или двух аллелей APOE ϵ 4.

Уменьшение или замедление снижения когнитивных функций может быть измерено с помощью когнитивных оценок, например, по рейтинговой шкале клинической деменции — сумма ячеек (CDR-SB), по краткой шкале оценки психического статуса или шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивный статус. Уменьшение или замедление функционального снижения может быть измерено с помощью функциональных оценок, таких как ADCS-ADL.

Используемый в настоящем документе термин «мг/кг» означает количество в миллиграммах антитела или лекарственного средства, вводимого субъекту с учетом его или ее массы тела в килограммах. Дозу дают однократно. Например, доза антитела 10 мг/кг для субъекта с массой 70 кг будет представлять собой одну дозу 700 мг антитела, вводимую путем однократного введения. Аналогично, доза антитела 20 мг/кг для субъекта с массой 70 кг будет представлять собой дозу 1400 мг антитела, вводимую путем однократного введения.

В настоящем документе человеческий индивид имеет «очень низкую нагрузку тау-белком», если нагрузка тау-белком составляет менее 1,10 SUVr ($< 1,10$ SUVr) с использованием количественного анализа с ^{18}F -флортауципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (мультиблочный барицентрический дискриминантный анализ или MUBADA, см. Devous et al., “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной областью (параметрическая оценка интенсивности референсного сигнала или PERSI, см. Southekal et al., “Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)). В настоящем документе человеческий индивид имеет «нагрузку тау-белком от очень низкой до умеренной», если нагрузка тау-белком меньше или равна 1,46 SUVr (т. е. $\leq 1,46$ SUVr) с использованием количественного анализа с ^{18}F -флортауципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (MUBADA, см. Devous et al., “Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18,” *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной областью (PERSI, см. Southekal et al., “Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity,” *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

В настоящем документе человеческий индивид имеет «нагрузку тау-белком от низкой до умеренной», если нагрузка тау-белком составляет от величины, большей или равной 1,10 SUVr, до величины, меньшей или равной 1,46 (т. е. от $\leq 1,10$ SUVr до $\leq 1,46$ SUVr), с использованием количественного анализа с ^{18}F -флортауципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (MUBADA, см. Devous

et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной областью (PERSI, см. Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)). Нагрузка человеческого индивида тау-белком от низкой до умеренной также может называться «промежуточной» нагрузкой тау-белком.

В настоящем документе человеческий индивид имеет «высокую нагрузку тау-белком», если нагрузка тау-белком больше 1,46 SUVr (т. е. $> 1,46$ SUVr) с использованием количественного анализа с ^{18}F -флортауципиром, где количественный анализ относится к вычислениям SUVr, а SUVr представляет собой количество в пределах конкретной представляющей интерес области в головном мозге (MUBADA, см. Devous et al, "Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18," *J. Nucl. Med.* 59:937–943 (2018)) по сравнению с референсной областью (PERSI, см. Southekal et al., "Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity," *J. Nucl. Med.* 59:944–951 (2018)).

При использовании в настоящем документе термин «примерно» обозначает $\pm 10\%$.

В настоящем описании термины «человеческий индивид» и «пациент» применяются на взаимозаменяемой основе.

В настоящем документе термин «способы лечения» в равной степени применим к использованию композиции для лечения заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе, и/или к композициям, предназначенным для использования и/или способов использования в производстве лекарственных препаратов для лечения заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе.

Представленные ниже примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение. Следует, однако, понимать, что примеры приведены в качестве иллюстрации, но не ограничения, и что специалистом в данной области техники могут быть внесены различные модификации.

Примеры

Пример 1. Экспрессия и очистка сконструированных антител к N3pGlu A β

Антитела к N3pGlu A β известны в данной области. Например, в патенте США № 8,679,498 и в патенте США № 8,961,972 (которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки) описаны антитела к N3pGlu A β , способ получения антител, содержащие антитела составы и способы лечения заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера при помощи этих антител.

Ниже представлен пример способа экспрессии и очистки антител к N3pGlu A β настоящего изобретения. Соответствующая клетка-хозяин, такая как НЕК 293 EBNA или CHO, может быть временно или стабильно трансфицирована экспрессионной системой для секреции антител, с использованием оптимального предварительно определенного соотношения векторов HC:LC или единой векторной системы, кодирующей как HC, так и LC. Осветленную среду, в которую было секретировано антитело, очищают с использованием любой из многочисленных общепринятых методик. Например, среда может быть удобным образом нанесена на колонку сефарозы FF с белком A или G, уравновешенную совместимым буфером, таким как фосфатно-солевой буфер (pH 7,4). Колонку промывают для удаления неспецифических связывающихся компонентов. Связанное антитело элюируют, например, с помощью градиента pH (например, от 0,1 М фосфатно-натриевого буфера с pH 6,8 до 0,1 М цитратно-натриевого буфера (pH 2,5)). Фракции антитела детектируют, например, с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ, и объединяют. Дополнительная очистка является необязательной и проводится в зависимости от предполагаемого применения. Антитело может быть сконцентрировано и/или стерильно профильтровано с использованием общепринятых методик. Растворимые агрегаты и мультимеры

могут быть эффективно удалены с помощью обычных методик, включая эксклюзионную хроматографию, хроматографию гидрофобного взаимодействия, ионообменную или гидроксипатитную хроматографию. Чистота антитела после указанных этапов хроматографии составляет более 99%. Продукт может быть немедленно заморожен при -70°C или может быть лиофилизирован. Аминокислотные последовательности антител к N3pGlu A β представлены в перечнях последовательностей.

Пример 2. Сравнение нейрональной нагрузки тау-белком с изменением когнитивной функции

Оценка нейрональной нагрузки тау-белком, как общей, так и в лобной доле, по сравнению с изменением когнитивных функций измеряют по существу так, как описано ниже. Субъектов оценивали по исходной нейрональной нагрузке тау-белком, как общей, так и в лобной доле, с использованием флортауципира, как описано в настоящем документе. Кроме того, на исходном уровне у субъектов оценивали когнитивную функцию с использованием одного из iADRS или CDR-SB, как известно в данной области техники. Субъекты могли проходить повторную оценку когнитивной функции, например при помощи одного из iADRS или CDR-SB, в заданный период времени, например через 26 недель, 52 недели, 78 недель или 104 недели. Изменение когнитивной оценки по отношению к нейрональной нагрузке тау-белком можно отображать на графике, как показано на Фиг. 1, 2 и 3.

На Фиг. 1, 2 и 3 показано меньшее снижение когнитивных функций, связанное с более низкой нагрузкой тау-белком на исходном уровне. Кроме того, на Фиг. 1, 2 и 3 продемонстрирована неоднородность снижения когнитивных функций у пациентов, у которых была определена более высокая нагрузка тау-белком (например, более SUVR примерно 1,4) на исходном уровне. На Фиг. 1 показана общая нагрузка тау-белком на исходном уровне в зависимости от изменения iADRS через 18 месяцев. На Фиг. 2 показана нагрузка тау-белком в лобной доле на исходном уровне в зависимости от изменения iADRS через 18 месяцев. На Фиг. 3 показана нагрузка тау-белком в лобной доле на исходном уровне по отношению к изменению показателя CDR-SB через 76 месяцев.

Пример 3. Лечение субъекта, который был определен как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком

Субъекты на исходном уровне могут быть отнесены к имеющим высокую нейрональную нагрузку тау-белком в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, включая ПЭТ-визуализацию, в том числе с применением флортауципира, а также оценку на человеческий pTau217. Нейрональную нагрузку тау-белком можно оценивать глобально или на основании местной нагрузки по долям головного мозга, например в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и/или лобной доле. Пациентов, у которых определена высокая нейрональная нагрузка тау-белком, можно лечить с использованием антитела к N3pG, описанного в настоящем документе, и в соответствии со схемами дозирования, описанными в настоящем документе.

Кроме того, у субъектов на исходном уровне можно оценить когнитивную функцию способом, описанным в настоящем документе, включая один из более из ADAS-Cog, iADL, CDR-SB, MMSE, генотипирование APOE-4 и/или iADRS. После лечения с использованием N3pG Ab, описанного в настоящем документе, и в соответствии со схемами дозирования, описанными в настоящем документе, для субъектов может быть проведена повторная оценка когнитивной функции, например через 26 недель, 52 недели, 78 недель или 104 недели. Пациенты, демонстрирующие медленное или не быстрое снижение когнитивных

функций, включая пациентов, отнесенных к имеющим высокую нейрональную нагрузку тау-белком, могут продолжать лечение с использованием антитела к N3pG, описанного в настоящем документе.

Последовательности (подчеркнутые участки указывают CDR)

SEQ ID NO: 1; Варибельная область легкой цепи (LCVR)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDSGVDPDRFSGSGS
TDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 2; Варибельная область тяжелой цепи (HCVR)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITYVWGQGTTVTVSS

SEQ IS NO: 3; Легкая цепь (LC)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDSGVDPDRFSGSGS
TDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEK

SEQ IS NO: 4; Тяжелая цепь (HC)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITYVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 5; Определяющая комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1)

KSSQSLLYSRGKTYLN

SEQ ID NO: 6; Определяющая комплементарность область 2 легкой цепи (LCDR2)

AVSKLDS

SEQ ID NO: 7; Определяющая комплементарность область 3 легкой цепи (LCDR3)

VQGTHYPFT

SEQ ID NO: 8; Определяющая комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1)

GYDFTRYIN

SEQ ID NO: 9; Определяющая комплементарность область 2 тяжелой цепи (HCDR2)

WINPGSGNTKYNEKFKG

SEQ ID NO: 10; Определяющая комплементарность область 3 тяжелой цепи (HCDR3)

EGITYV

SEQ ID NO: 11; Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 1; Варибельная область легкой цепи

(LCVR)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC
AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGCGGAAAAACCTATTTGAATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGG
CCAATCTCCACAGCTCCTAATTTATGCGGTGTCTAAACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCG
GCAGTGGGTACAGGCACAGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCCGAAGATGTTGGGGTTTA
TTACTGCGTGCAAGGTACACATTACCCATTCACGTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

SEQ ID NO. 12; Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 2; Варибельная область тяжелой цепи

(HCVR)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA
GGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG
AGTGGATGGGATGGATTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGAGT
CACCATACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC
ACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGAAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCAAGGGTACCG
TCTCCTCA

SEQ ID NO: 13; Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 3; Легкая цепь (LC)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC
AAGTCAAGTCAGAGCCTTTATATAGTCGCGGAAAAACCTATTTGAATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGG
CCAATCTCCACAGCTCCTAATTTATGCGGTGTCTAAACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCG
GCAGTGGGTCAAGCACAGATTTCACTGAAAAATCAGCAGGGTGGAGGCCGAAGATGTTGGGGTTTA
TTACTGCGTGCAAGGTACACATTACCCATTCACGTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAA
CTGTGGCTGCACCATCTGTCTTATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTG
TTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCCATCA
GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

SEQ ID NO: 14; Нуклеотидная последовательность для SEQ ID NO: 4; Тяжелая цепь (HC)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA
GGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATATAAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG
AGTGGATGGGATGGATTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAGGGCAGAGT
CACCATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCATCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTACCG
TCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGAACGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCG
TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCACTTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCA
AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT
ACAAGTGCAAGGTCTCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG
GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGT
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAATAAGACCACGCCCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTTCTCTATAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

SEQ ID NO: 15; Аминокислотная последовательность легкой цепи соланезумаба

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG
TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

SEQ ID NO: 16; Аминокислотная последовательность тяжелой цепи соланезумаба

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMSWVRQAPGKGLLELVAQINSVGNSTYYPDVTKGRFTIS
RDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH
EALHNHYTQKLSLSPGK

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (A β) в головном мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) высокую нейрональную нагрузку тау-белком или ii) высокую нейрональную нагрузку тау-белком и/или один или два аллеля APOE e4, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к A β .
2. Способ лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле или ii) нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и/или один или два аллеля APOE e4, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к A β .
3. Способ по п. 2, в котором человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и затылочной доле.
4. Способ по п. 3, в котором человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле.
5. Способ по п. 4, в котором человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле.
6. Способ по любому из пп. 2–5, в котором посредством ПЭТ-нейровизуализации человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в одной или более из заднелатеральной височной доли, затылочной доли, теменной доли и/или лобной доли.
7. Способ по п. 6, в котором нагрузка тау-белком в одной или более из заднелатеральной височной доли, затылочной доли, теменной доли и/или лобной доли соответствует нейрональной нагрузке тау-белком более 1,46 SUVr.
8. Способ лечения, профилактики или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) у человеческого индивида, у которого установлено наличие i) вызванного БА медленно прогрессирующего снижения когнитивных функций или ii) вызванного БА

медленно прогрессирующего снижения когнитивных функций и/или одного или двух аллелей АРОЕ $\epsilon 4$, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к А β .

9. Способ по п. 8, в котором человеческий индивид определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком.

10. Способ по п. 9, в котором человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле.

11. Способ по п. 10, в котором человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и затылочной доле.

12. Способ по п. 11, в котором человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле и теменной доле.

13. Способ по п. 12, в котором человеческий индивид определяется как имеющий нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле, затылочной доле, теменной доле и лобной доле.

14. Способ по любому из пп. 8–13, в котором человеческий индивид определяется как имеющий вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций посредством одного или более из ADAS-Cog, iADL, CDR-SB, MMSE, генотипирования по АРОЕ-4, определения уровней нагрузки тау-белком, определения уровней нагрузки фосфорилированным тау-белком и/или iADRS.

15. Способ по п. 14, в котором человеческий индивид определяется посредством iADRS как имеющий вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций.

16. Способ по п. 15, в котором показатель по iADRS снизился на менее чем 20 баллов.

17. Способ по п. 15, в котором показатель по iADRS снизился за 6-месячный период на менее чем 20 баллов.

18. Способ по п. 15, в котором показатель по iADRS снизился за 12-месячный период на менее чем 20 баллов.
19. Способ по п. 15, в котором показатель по iADRS снизился за 18-месячный период на менее чем 20 баллов.
20. Способ по п. 15, в котором показатель по iADRS снизился за 24-месячный период на менее чем 20 баллов.
21. Способ по п. 14, в котором человеческий индивид определяется посредством генотипирования по APOE-4 как имеющий вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций.
22. Способ по п. 21, в котором человеческий индивид определяется как гетерозиготный по APOE-4.
23. Способ по п. 21, в котором человеческий индивид определяется как гомозиготно-отрицательный по APOE-4.
24. Способ по п. 14, в котором человеческий индивид определяется посредством MMSE как имеющий вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций.
25. Способ по п. 24, в котором человеческий индивид определяется как имеющий показатель по MMSE выше 27.
26. Способ по п. 24, в котором показатель по MMSE снизился на менее чем 3 балла.
27. Способ по п. 24, в котором показатель по MMSE снизился менее чем на 3 балла за 6-месячный период.
28. Способ по п. 24, в котором показатель по MMSE снизился менее чем на 3 балла за 12-месячный период.

29. Способ по п. 24, в котором показатель по MMSE снизился менее чем на 3 балла за 18-месячный период.
30. Способ по п. 24, в котором MMSE снизился менее чем на 3 балла за 24-месячный период.
31. Способ по п. 1 или п. 9, в котором человеческий индивид определяется посредством ПЭТ-нейровизуализации как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком.
32. Способ по п. 31, в котором человеческий индивид определяется посредством ПЭТ-нейровизуализации как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком выше 1,46 SUVr
33. Способ по п. 1 или п. 9, в котором посредством количественного определения человеческого тау-белка, фосфорилированного по треонину в положении 217 (hTau-pT217), человеческий индивид определяется как имеющий высокую нейрональную нагрузку тау-белком.
34. Способ по п. 33, в котором количество hTau-pT217 определяют во взятой у человеческого индивида биологической пробе.
35. Способ по п. 34, в котором биологическая проба представляет собой спинномозговую жидкость.
36. Способ по п. 34, в котором биологическая проба представляет собой кровь, сыворотку или плазму крови.
37. Способ по любому из пп. 1–36, в котором антитело к A β представляет собой антитело к N3pG A β .
38. Способ по п. 37, в котором антитело к N3pG A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), причем LCVR и HCVR выбраны из:
- (a) LCVR, содержащей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1, и HCVR, содержащей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2; или

(b) LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% гомологичную по отношению к аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 1, и HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% гомологичную по отношению к аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 2.

39. Способ по любому из пп. 1–38, в котором упомянутый этап введения включает:

i) введение человеческому индивиду одной или более первых доз от примерно 100 мг до примерно 700 мг антитела к N3pG A β , причем каждую первую дозу вводят один раз примерно каждые четыре недели; и

ii) введение человеческому индивиду одной или более вторых доз от более 700 мг до примерно 1400 мг антитела к N3pG A β через примерно четыре недели после введения одной или более первых доз, причем каждую вторую дозу вводят один раз примерно каждые 4 недели.

40. Способ по п. 39, в котором человеческому индивиду вводят первую дозу один, два или три раза перед введением второй дозы

41. Способ по п. 40, в котором человеческому индивиду вводят первые дозы, составляющие примерно 700 мг.

42. Способ по любому из пп. 39–41, в котором человеческому индивиду вводят одну или более вторых доз, составляющих примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг, примерно 1300 мг или примерно 1400 мг.

43. Способ по любому из пп. 39–42, в котором человеческому индивиду вводят одну или более вторых доз, составляющих примерно 1400 мг.

44. Способ по любому из пп. 39–43, в котором антитело к N3pGlu A β вводят человеческому индивиду в течение периода до 72 недель.

45. Способ по любому из пп. 1–44, в котором заболевание, характеризующееся отложениями A β в головном мозге человеческого индивида, выбрано из доклинической болезни Альцгеймера (БА), клинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА, тяжелой БА, синдрома Дауна, клинической церебральной амилоидной ангиопатии или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.

46. Способ по любому из пп. 1–45, в котором человеческий индивид представляет собой пациента с БА на стадии проявления ранних симптомов.

47. Способ по п. 46, в котором человеческий индивид имеет продромальную стадию БА и/или вызванную БА легкую деменцию.

48. Антитело к А β для применения в лечении или профилактике заболевания, характеризующегося отложениями А β в мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) высокую нейрональную нагрузку тау-белком или ii) высокую нейрональную нагрузку тау-белком и/или один или два аллеля АРОЕ ϵ 4, включающем введение терапевтически эффективного количества антитела к А β .

49. Антитело к А β для применения в лечении или профилактике заболевания, характеризующегося отложениями А β в головном мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле или ii) нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и/или один или два аллеля АРОЕ ϵ 4.

50. Антитело к А β для применения в лечении, профилактике или замедлении прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) у человеческого индивида, который определяется как имеющий i) вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций или ii) вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций и/или один или два аллеля АРОЕ ϵ 4.

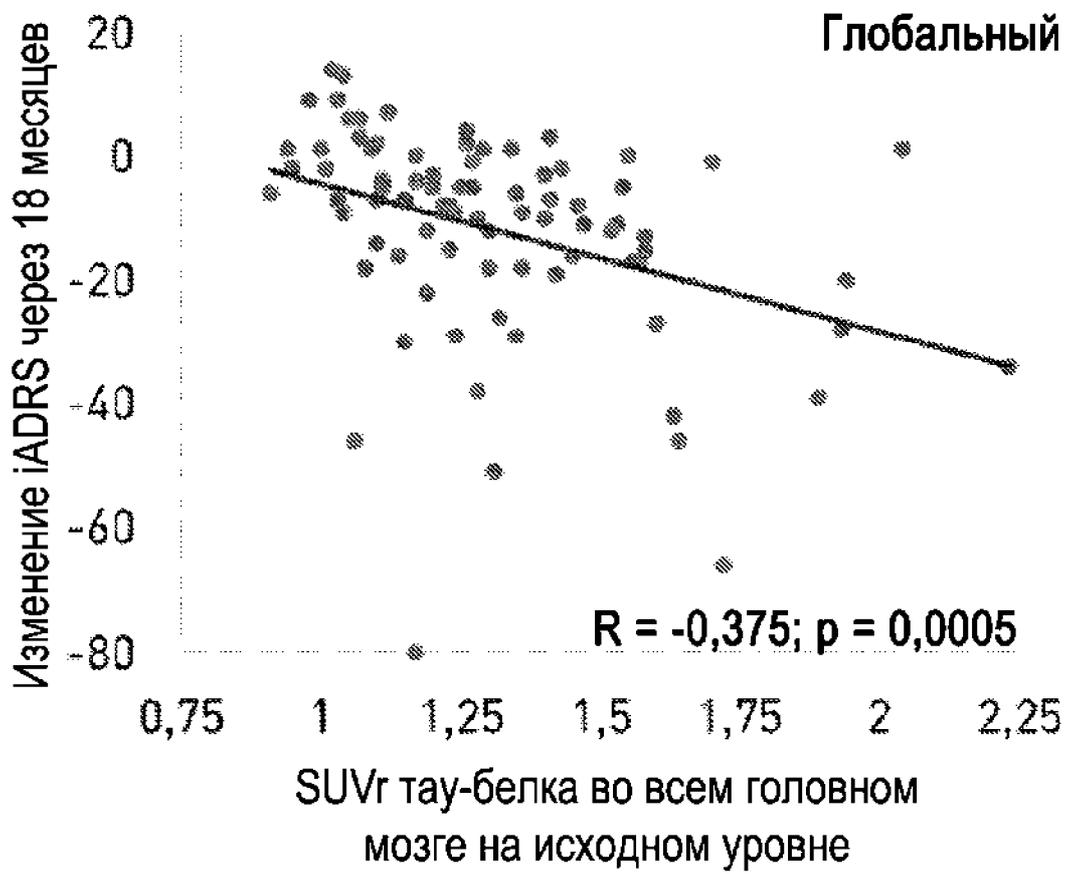
51. Применение антитела к А β в производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями А β в мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) высокую нейрональную нагрузку тау-белком или ii) высокую нейрональную нагрузку тау-белком и/или один или два аллеля АРОЕ ϵ 4.

52. Применение антитела к А β в производстве лекарственного препарата для лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями А β в головном мозге человеческого индивида, который определяется как имеющий i) нагрузку тау-белком в

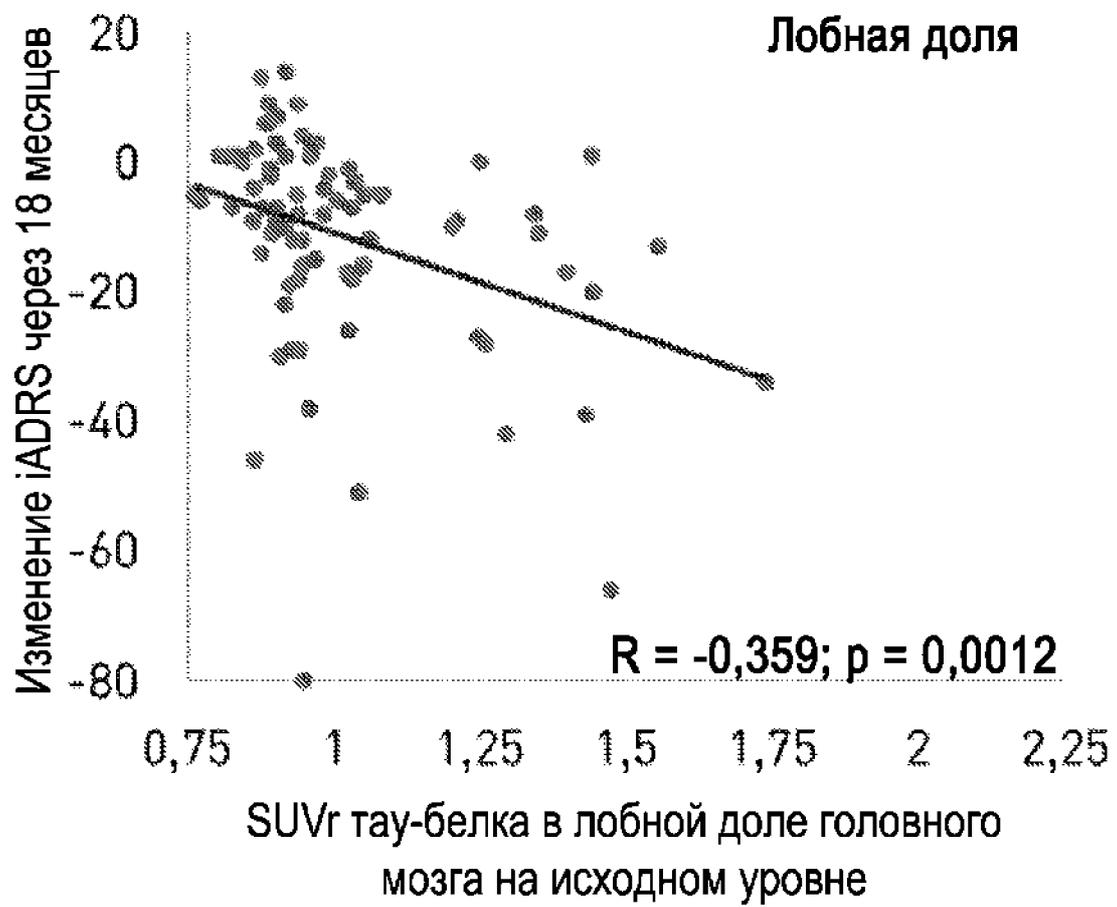
заднелатеральной височной доле или ii) нагрузку тау-белком в заднелатеральной височной доле и/или один или два аллеля APOE e4.

53. Применение антитела к A β в производстве лекарственного препарата для лечения, профилактики или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) у человеческого индивида, который определяется как имеющий i) вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций или ii) вызванное БА медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций и/или один или два аллеля APOE e4.

Фиг. 1 из 3



Фиг. 2 из 3



Фиг. 3 из 3

