

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
17 марта 2022 (17.03.2022)



(10) Номер международной публикации
WO 2022/055399 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 39/12 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2021/050291

(22) Дата международной подачи:

09 сентября 2021 (09.09.2021)

(25) Язык подачи:

Русский

(26) Язык публикации:

Русский

(30) Данные о приоритете:

2020129932 10 сентября 2020 (10.09.2020) RU

(71) Заявители: **ОБЛАСОВ, Михаил Викторович** (OBLASOV, Mikhail Viktorovich) [RU/RU]; ул. Нижегородская, д. 18, кв. 70, Новосибирск, 630102, Novosibirsk (RU). **ХРИПКО, Ольга Павловна** (KHRIPKO, Olga Pavlovna) [RU/RU]; Микрорайон Северный, д. 17/1, кв. 51, Бердск, 633011, Berdsk (RU). **МИРОШНИЧЕНКО, Светлана Михайловна** (MIROSHNICHENKO, Svetlana Mikhailovna) [RU/RU]; ул. Титова, д. 35, кв. 8, Новосибирск, 630054, Novosibirsk (RU). **КРАСНОВА, Елена Валериевна** (KRASNOVA, Elena Valerievna) [RU/RU]; ул. Большая Спасская, д. 6/1, кв. 78, Москва, 129090, Moscow (RU).

(72) Изобретатель; и

(71) Заявитель: **ВОЕВОДА, Михаил Иванович** (VOEVODA, Mikhail Ivanovich) [RU/RU]; ул. Некрасова, д. 82, кв. 14, Новосибирск, 630005, Novosibirsk (RU).

(74) Агент: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "СОЮЗПАТЕНТ"** (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "SOJUZPATENT"); ул. Мясницкая, д. 13, стр. 5, Москва, 101000, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

— с отчетом о международном поиске (статья 21.3)

— до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

— в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: METHOD FOR TREATING INFECTIONS WITH OX40 RECEPTOR AGONISTS/BLOCKERS

(54) Название изобретения: СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ АГОНИСТОВ/БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРА OX40

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine and pharmaceuticals and can be used for manufacturing drugs against viral, bacterial or other agents of infectious disease, including the disease caused by the novel coronavirus, SARS-CoV-2 (COVID-19), and for treating said diseases. Proposed are methods and uses based on the use of an OX40 receptor agonist or blocker for correcting adverse responses of the immune system occurring in the course of an infectious disease because of the immunologic memory of previous infections. The invention makes it possible to predict the severity of infectious diseases, to alleviate the severity of infectious diseases and to reduce the mortality rate of severe infectious diseases.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины и фармацевтики и может быть использовано для производства лекарственных средств против возбудителей инфекционных заболеваний вирусной, бактериальной и иной природы, в том числе, заболевания, вызываемого новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), а также для лечения указанных заболеваний. Предложены способы и применения, предусматривающие применение агониста или блокатора рецептора OX40 для коррекции неблагоприятной реакции иммунной системы, возникающей при инфекционном заболевании вследствие иммунологической памяти к предшествующим инфекциям. Изобретение позволяет прогнозировать тяжесть инфекционных заболеваний, облегчить тяжелое течение инфекционных заболеваний и снизить смертность при тяжелом течении инфекционных заболеваний.



WO 2022/055399 A1

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ АГОНИСТОВ/БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРА OX40

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Изобретение относится к области медицины и фармацевтики и может быть использовано для производства лекарственных средств, на основе агонистов/блокаторов рецептора OX40 (CD134), против инфекций, способных стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой авидности и истощать CD8⁺ Т-клетки, например, против инфекции, вызываемой новым
10 коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), для лечения таких инфекций, диагностики подверженности тяжелому течению таких инфекций и неблагоприятным реакциям на вакцинирование для предотвращения таких инфекций.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Патогенные вирусы, бактерии и другие возбудители инфекций становятся причиной множества болезней и случаев смерти среди людей и создают значительные сложности для развития экономики по всему миру.

 Лечение заболевания, вызываемого новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), представляет собой нерешенную и крайне актуальную задачу современной
20 медицины в связи с пандемичным характером распространения инфекции, значительной индивидуальной вариабельностью клинических проявлений и высокой летальностью при этом заболевании.

 Заболевание, вызванное инфицированием вирусом SARS-CoV-2, считается тяжелым, если его клинические особенности удовлетворяют критериям тяжелого
25 течения, изложенным во временных методических рекомендациях МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 11 от 07. 05. 2021).

 В настоящее время факторы, обуславливающие тяжелое течение заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, до конца не выяснены, что обуславливает
30 значительные сложности с выбором эффективной стратегии лечения и профилактики заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, включая профилактику с помощью вакцин. Во многих странах продолжаются активные исследования,

направленные на поиск эффективных стратегий для лечения заболевания, вызываемого новым коронавирусом SARS-CoV-2.

В США для лечения коронавирусной инфекции официально рекомендован противовирусный препарат ремдесивир и в качестве неспецифического лечебного средства препараты глюкокортикоидов и антикоагулянты.

Ремдесивир и глюкокортикоиды обладают относительной эффективностью и не решают весь спектр проблем при лечении заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2.

Остальные противовирусные и иммуномодулирующие препараты, предлагаемые для лечения новой коронавирусной инфекции, рекомендуется использовать в режиме клинических исследований. Их эффективность и безопасность для лечения заболевания, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2, не подтверждена.

Таким образом, клиническая эффективность в отношении лечения коронавирусной инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, доказана для крайне малого числа лекарственных препаратов, и общество испытывает острую необходимость в расширении арсенала клинически эффективных лекарственных средств и стратегий для лечения данного заболевания.

Рецептор OX40 (OX40) (также известный как CD134, TNFRSF4, ACT-4, ACT35 и TXGP1L) является членом суперсемейства рецепторов TNF. Обнаружено, что OX40 экспрессируется на активированных Т-клетках. Высокое количество OX40 + Т-клеток было обнаружено у больных раком в опухолях (лимфоциты, инфильтрирующие опухоль) и в дренирующих лимфатических узлах (Weinberg, A. et al. J. Immunol. 164: 2160-69, 2000; Petty, J. et al. др. Am. J. Surg. 183: 512-518, 2002). На моделях опухолей на мышах было показано, что вовлечение OX40 *in vivo* во время прайминга опухоли значительно задерживало и предотвращало появление опухолей. Поэтому в качестве одной из стратегий предлагалось усилить иммунный ответ млекопитающего на антиген при иммунизации или при лечении рака путем вовлечения рецептора OX40 с помощью молекул, регулирующих его активность (WO 99/42585, 26. 08. 1999; Weinberg et al. , 2000).

Один из агонистов рецептора OX40 – моноклональное антитело PF-04518600 тестируется в качестве дополнительного лекарственного средства при лечении онкологических заболеваний в ряде выполняемых в настоящее время клинических исследований.

Возможность вовлечения сигнального пути рецептора OX40 и модуляция его активности для лечения вирусных инфекций, стимулирующих выработку антител/Т-лимфоцитов низкой авидности у инфицированных субъектов, например, инфекции, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), особенно при тяжелом течении данного заболевания, в уровне техники не предлагалось и не исследовалось.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая проблема

Предлагаемое изобретение направлено на решение задачи расширения арсенала эффективных лекарственных средств и стратегий для лечения инфекций, стимулирующих выработку антител и Т-лимфоцитов низкой авидности и вызывающих истощение CD8⁺ лимфоцитов и, в частности, заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, особенно, при его тяжелом течении.

Также настоящее изобретение направлено на решение задачи диагностики предрасположенности субъекта к тяжелому течению заболевания и/или к неблагоприятной реакции на вакцинирование против заболевания, вызываемого указанной инфекцией, и задачи, касающейся установления возможности и/или целесообразности назначения лекарственного средства, для профилактики тяжелого течения инфекционного заболевания и/или неблагоприятной реакции на вакцинирование против указанной инфекции.

Техническое решение

Неожиданно авторами настоящего изобретения было обнаружено, что в случае тяжелого течения заболевания COVID-19 CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться Т-лимфоциты CD8⁺, специфические для этого вируса. Стимуляция CD8⁺ лимфоцитов вирусом SARS-CoV-2 приводит к уменьшению их количества у больных с условно несовершенным иммунным ответом. Обладая сниженной авидностью CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям запускают процесс собственного апоптоза и апоптоза нарабатываемых специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов, что приводит к формированию лимфопении и недостаточной иммунной реакции на вирус и, как результат, к тяжелому течению болезни, вызванной инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Учитывая результаты, полученные в отношении COVID-19, авторы настоящего изобретения также неожиданно обнаружили, что тяжелое течение инфекций, отличных от COVID-19, также может быть следствием истощения CD8⁺ Т-клеток ввиду активации неспецифических Т-лимфоцитов памяти к предшествующим инфекциям, отличающимся от указанных инфекций.

Таким образом, наличие у субъекта предрасположенности к тяжелому течению инфекционного, например, вирусного, бактериального и иного инфекционного заболевания может быть установлено по способности возбудителя инфекции истощать CD8⁺ Т-лимфоциты указанного субъекта, для чего, например, достаточно проанализировать биологический образец, полученный у субъекта, например, кровь субъекта, на повышенную экспрессию CD279, CD366, CD95 PD-L1, CTLA-4, LAG-3, TIGIT и/или других маркеров дисфункциональности лимфоцитов CD8⁺, известных в качестве таковых из предшествующего уровня техники.

Также наличие у субъекта предрасположенности к тяжелому течению инфекционного заболевания может быть установлено путем сравнения и/или измерения количества CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфических и неспецифических для возбудителя, вызвавшего указанное заболевание.

Поэтому в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предлагается применение по меньшей мере одного антигена, специфичного для возбудителя, или указанного возбудителя для диагностики подверженности тяжелому течению инфекционного заболевания, вызванного указанным возбудителем.

Под возбудителем инфекции здесь и далее понимается:

(i) возбудитель, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям у инфицированного субъекта активируются быстрее, чем начинают набираться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или

(ii) возбудитель, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или

(iii) возбудитель, стимулирующий повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена активированными, т. е. стимулированными возбудителем или по меньшей мере одним его специфическим антигеном, CD8⁺ Т-лимфоцитами инфицированного субъекта.

Неограничивающими примерами возбудителя инфекции, упоминаемого выше и далее в настоящем документе является коронавирус SARS-CoV-2, вирус гриппа, вирус лихорадки Денге, вирус клещевого энцефалита, вирус Западного Нила, вирусы

геморрагических лихорадок, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вирус Эпштейна-Барра, вирусы папилломы предпочтительно человека, вирус герпеса, патогены бактериальной природы, плазмодий типа малярийного плазмодия, грибковые паразиты.

5 Если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, то указанным антигеном, специфичным для возбудителя, является антиген, специфичный для коронавируса SARS-CoV-2, например, нуклеокапсидный антиген SARS-CoV-2, и такой антиген используют для диагностики подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

10 Также в соответствии с этим аспектом настоящего изобретения предлагается способ диагностики подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией. Причем в одном из воплощений возбудителем указанной инфекции является коронавирус SARS-CoV-2.

Указанный способ и указанное применение предпочтительно включают:

- 15 (i) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с указанным возбудителем или по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя,
- (ii) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, предпочтительно возбудителям того же вида, что и указанный возбудитель, или возбудителям, которые
- 20 имеют антигенную гомологию с указанным возбудителем, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю,
- (iii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к указанному возбудителю, и
- 25 (iv) постановка диагноза о подверженности тяжелому течению инфекционного заболевания при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю инфекции.

30 Превышение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю инфекции, указывает на способность инфекции стимулировать иммунную

систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и/или истощать CD8+ Т-лимфоциты пациента.

Такая способность может быть детектирована не только по превышению количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю инфекции, но и стандартным способом определения avidности антител и Т-лимфоцитов. Поэтому при осуществлении способов диагностики по изобретению, основанным на оценке способности инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и/или на способность указанной инфекции истощать CD8+ Т-лимфоциты, могут быть использованы стандартные способы детекции avidности антител и Т-лимфоцитов.

В соответствии с данным воплощением настоящего изобретения пациентом является млекопитающее, предпочтительно человек, у которого диагностирована инфекция указанным возбудителем. Однако в одном из воплощений настоящего изобретения пациент может быть не инфицирован указанным возбудителем.

В случае, если указанным вирусом является коронавирус SARS-CoV-2, указанный способ и указанное применение предпочтительно включают:

(i) контактирование CD8+ Т-лимфоцитов пациента с коронавирусом SARS-CoV-2 или по меньшей мере одним антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2, например, нуклеокапсидным антигеном SARS-CoV-2;

(ii) количественную оценку цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2,

(iii) сравнение количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, и

(iv) установление диагноза о подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, при превышении количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

При этом, в соответствии с данным воплощением настоящего изобретения пациентом является млекопитающее, предпочтительно человек, у которого диагностирована инфекция коронавирусом SARS-CoV-2. Однако в одном из воплощений настоящего изобретения пациент может быть не инфицирован указанным возбудителем.

В качестве альтернативы, указанный способ и указанное применение могут включать:

(i) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с указанным возбудителем или с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя,

(ii) количественную оценку уровня экспрессии цитолитическими CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента маркеров истощения Т-клеточного звена, и

(v) обнаружение наличия у пациента подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией указанным вирусом, при обнаружении повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена цитолитическими CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента по сравнению с пороговым или при превышении уровня их экспрессии стимулированными вирусом или его антигенами CD8⁺ Т-лимфоцитами над уровнем экспрессии нестимулированными

В качестве маркеров истощения Т-клеточного звена в соответствии с данным воплощением изобретения и с описанными далее в данном документе воплощениями настоящего изобретения, предусматривающими применение маркеров истощения Т-клеточного звена, можно использовать, например, комбинацию по меньшей мере из двух маркеров, выбранных из CD279 (или PD-L1), CD366, CD95, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или предпочтительно CD279 (или PD-L1), CD366 и необязательно по меньшей мере один из маркеров, выбранных из CD95, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, предпочтительно CD279 (или PD-L1), CD366 и необязательно CD95, или еще более предпочтительно CD279 (или PD-L1), CD366 и CD95.

В качестве порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами может быть использован, например, уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента, не контактировавшими с указанным возбудителем, иными словами, CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента, не стимулированными указанным возбудителем или антигеном, специфичным для указанного возбудителя. При желании, пороговый уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами может быть определен

заблаговременно с использованием CD8⁺ Т-лимфоцитов здоровых субъектов. В одном из предпочтительных воплощений настоящего изобретения пороговый уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена является предварительно известным.

5 При этом, в соответствии с данным воплощением настоящего изобретения пациентом является млекопитающее, предпочтительно человек, у которого диагностирована инфекция указанным возбудителем. Однако в одном из воплощений настоящего изобретения пациент может быть не инфицирован указанным возбудителем.

В случае, если пациентом является человек, то здоровые субъекты, CD8⁺ Т-лимфоциты которых используются для определения порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, являются людьми. В случае, если пациентом является млекопитающее, не являющееся человеком, здоровые субъекты, CD8⁺ Т-лимфоциты которых используются для определения порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, являются млекопитающими того же вида, что и указанное млекопитающее, не являющееся человеком.

Повышенный уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена цитолитическими CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента указывает на способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой авидности и/или на способность указанной инфекции истощать CD8⁺ Т-лимфоциты пациента.

Поэтому, в качестве альтернативы, вместо оценки уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена цитолитическими CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента может быть использован стандартный способ определения авидности антител и Т-лимфоцитов.

В одном из воплощений настоящего изобретения указанный возбудитель представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

Также в соответствии с настоящим изобретением предлагается применение указанного возбудителя или по меньшей мере одного антигена, специфичного для указанного антигена, для диагностики предрасположенности субъекта к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого указанным возбудителем, а также способ диагностики предрасположенности субъекта к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией указанным возбудителем.

При этом указанный способ и указанное применение предпочтительно включают:

(i) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с указанным возбудителем или с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя,

5 (ii) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, предпочтительно возбудителям того же вида, что и указанный вирус, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю,

10 (iv) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к указанному возбудителю, и

15 (v) обнаружение предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией указанным возбудителем, при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю.

В качестве альтернативы, указанный способ и указанное применение могут включать:

20 (i) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с указанным возбудителем или с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя,

(ii) количественную оценку уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена цитолитическими CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента, и

25 (v) обнаружение наличия у пациента предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией указанным возбудителем, при обнаружении повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена цитолитическими CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента по сравнению с пороговым уровнем или при превышении уровня их экспрессии стимулированными вирусом или его антигенами CD8⁺ Т-лимфоцитами над уровнем
30 экспрессии нестимулированными CD8⁺ Т-лимфоцитами.

В качестве порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами может быть использован, например, уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺Т-лимфоцитами пациента, не

контактировавшими с указанным возбудителем. При желании, пороговый уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами может быть определен заблаговременно с использованием CD8⁺ Т-лимфоцитов, полученных у здоровых субъектов. В одном из наиболее предпочтительных воплощений настоящего изобретения пороговый уровень маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами является предварительно известным.

При этом, в соответствии с данным воплощением настоящего изобретения пациентом является млекопитающее, предпочтительно человек, у которого не диагностирована инфекция указанным возбудителем. Более предпочтительно, указанный пациент не инфицирован указанным возбудителем.

В случае, если пациентом является человек, здоровые субъекты, CD8⁺ Т-лимфоциты которых используются для определения порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, являются людьми. В случае, если пациентом является млекопитающее, не являющееся человеком, здоровые субъекты, CD8⁺ Т-лимфоциты которых используются для определения порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, являются млекопитающими того же вида, что и указанное млекопитающее, не являющееся человеком.

В случае, если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, указанное применение представляет собой применение для диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, а указанный способ представляет собой способ для диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2. Причем указанное применение предполагает применение по меньшей мере одного антигена, специфичного для коронавируса SARS-CoV-2, для диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, а указанный способ представляет собой способ диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Указанный способ и указанное применение предпочтительно включают:

(i) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2,

(ii) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2,

5 (iii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, и

(iv) обнаружение предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией
10 коронавирусом SARS-CoV-2, при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

В качестве альтернативы, указанный способ и указанное применение могут
15 включать:

(i) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с коронавирусом SARS-CoV-2 или с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2,

(ii) количественную оценку уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена цитолитическими CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента, и
20

(v) обнаружение наличия у пациента предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, при обнаружении повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена по сравнению с пороговым уровнем или при
25 превышении уровня их экспрессии стимулированными вирусом или его антигенами CD8⁺ Т-лимфоцитами над уровнем экспрессии нестимулированными

В качестве порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами в данном частном воплощении изобретения может быть использован, например, уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена
30 CD8⁺ Т-лимфоцитами пациента, не контактировавшими с коронавирусом SARS-CoV-2. Пороговый уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами может быть определен заблаговременно с использованием CD8⁺ Т-лимфоцитов, полученных у здоровых субъектов. В одном из предпочтительных

воплощений настоящего изобретения указанный пороговый уровень является предварительно известным.

При этом, в соответствии с данными воплощениями настоящего изобретения пациентом является млекопитающее, предпочтительно человек, который нуждается в
5 вакцинировании для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией
коронавирусом SARS-CoV-2.

В случае, если пациентом является млекопитающее, не являющееся человеком, здоровые субъекты, CD8⁺ Т-лимфоциты которых используются для определения порогового уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, являются
10 млекопитающими того же вида, что и указанное млекопитающее, не являющееся человеком.

Предпочтительно, указанный пациент не инфицирован коронавирусом SARS-CoV-2 или у него не диагностировано инфицирование указанным возбудителем.

В следующем своем аспекте настоящее изобретение относится к применению
15 маркеров истощения Т-клеточного звена в качестве маркеров предрасположенности к
тяжелому течению заболевания, вызванного инфицированием возбудителем, при
котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются
быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого
возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-
20 лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии
маркеров истощения Т-клеточного звена активированными CD8⁺ Т-лимфоцитами,
например, коронавирусом SARS-CoV-2, а также к применению способа детекции
истощения CD8⁺ Т-лимфоцитов на основании уровня экспрессии маркеров истощения
Т-клеточного звена у пациента для оценки наличия у пациента предрасположенности к
25 тяжелому течению заболевания, вызванного инфицированием каким-либо из указанных
возбудителей.

Неожиданно авторами настоящего изобретения было обнаружено, что можно не
только диагностировать, но и скорректировать предрасположенность к тяжелому
течению заболевания вызываемого возбудителем, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты
30 памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают
нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или
возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или

возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8+ Т-лимфоцитами, например, коронавирусом SARS-CoV-2.

Так, при осуществлении воздействия на сигнальный путь рецептора OX40 могут быть стимулированы CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям, в случае инфицирования каким-либо из указанных возбудителей, и может быть индуцировано повышение их активности в отношении антигенов указанных возбудителей при снижении уровня их апоптоза и их смерти. Указанное воздействие также позволяет усилить характерную для активного специфического иммунного ответа экспрессию интерферона-гамма и повысить миграцию лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т. е. к клеткам, пораженным указанным возбудителем.

Например, если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям могут быть стимулированы, и может быть индуцировано повышение их активности в отношении антигенов SARS-CoV-2 при снижении уровня их апоптоза и их смерти. Причем указанное воздействие также позволит усилить характерную для активного специфического иммунного ответа экспрессию интерферона-гамма и повысить миграцию лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т. е. к клеткам, пораженным вирусом SARS-CoV-2.

Указанное воздействие может быть реализовано, например, с помощью по меньшей мере одного агониста/блокатора рецептора OX40, предпочтительно выбранного из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L.

Агонист/блокатор рецептора OX40 в соответствии с настоящим изобретением может вводиться как отдельно, так и совместно с другими средствами для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием каким-либо из указанных возбудителей, где указанные средства необязательно могут быть другими агонистами/блокаторами рецептора OX40 или обладать иной биологической активностью, полезной для лечения указанного заболевания.

Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением антитело PF-8600 может вводиться совместно с утомилумабом (PF-05082566) для лечения коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Таким образом, во втором аспекте настоящего изобретения предлагается способ воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим данной инфекции, активированными у индивида при инфицировании его возбудителем указанной инфекции, и применение этого способа для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием указанным возбудителем, у этого индивида, где возбудитель является таким, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или таким, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами. Предпочтительно инфекции, предшествующие инфекции указанным возбудителем, вызваны возбудителями того же вида, что и указанный возбудитель, или имеют антигенную гомологию с указанным возбудителем.

Если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2 у индивида, то указанный способ предполагает воздействие на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированными у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, а указанное применение предполагает применение этого способа для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у этого индивида.

Под воздействием на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим инфекции указанным возбудителем, активированным у индивида при инфицировании его указанным возбудителем, здесь и далее понимается по меньшей мере одно из следующего:

- стимуляция этих лимфоцитов и повышение их активности в отношении антигенов указанного возбудителя;
- снижении уровня апоптоза этих лимфоцитов;
- снижение уровня смерти этих лимфоцитов;
- индукция повышения активности этих лимфоцитов в отношении антигенов указанного возбудителя;
- повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т. е. к тканям пораженным указанным возбудителем;

- снижение способности этих лимфоцитов активировать апоптоз в высокоавидных к указанному возбудителю лимфоцитах;
- снижение способности этих лимфоцитов инициировать гибель высокоавидных к указанному возбудителю лимфоцитов;
- 5 - стимулирование разрушения клеток, пораженных указанным возбудителем;
- повышение эффективности элиминации указанного возбудителя.

Указанный способ заключается во введении индивиду терапевтически эффективного количества лекарственного средства, воздействующего на CD8+ T-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям у индивида, активированными у 10 указанного индивида при инфицировании его возбудителем указанной инфекции, при котором CD8+ T-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8+ T-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8+ T-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии 15 маркеров истощения T-клеточного звена активированными CD8+ T-лимфоцитами. Причем указанный возбудитель предпочтительно относится к тому же виду, что и возбудители, вызвавшие предшествующие инфекции, или указанный возбудитель и возбудители, вызвавшие предшествующие инфекции, имеют антигенную гомологию.

20 Если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, то способ предусматривает введение индивиду лекарственного средства, воздействующего на CD8+ T-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2, у индивида, активированными у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, в терапевтически 25 эффективном количестве.

В качестве лекарственного средства, воздействующего на CD8+ T-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим инфекции указанным возбудителем, например, коронавирусом SARS-CoV-2, у индивида, активированными у указанного индивида при инфицировании его указанным возбудителем, может быть использован по меньшей мере 30 один агонист/блокатор рецептора OX40, предпочтительно выбранный из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего

фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L.

Указанное лекарственное средство может быть представлено в виде фармацевтической композиции, лекарственной формы, содержащей такую композицию, в том числе, лекарственной формы для введения одноразовой дозы.

Агонист/блокатор рецептора OX40, содержащая его фармацевтическая композиция или лекарственная форма, могут быть представлены в составе набора или комплекта. Причем указанные набор и комплект предпочтительно являются наборами и комплектами, подходящими для использования в медицине, т. е. произведенными с учетом требований, предъявляемых к изготовлению продуктов и изделий, предназначенных для медицинского использования.

Набор или комплект в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно содержать инструкцию, предписывающую применение содержащегося в наборе агониста/блокатора рецептора OX40 для воздействия на CD8+ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим инфекции у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его возбудителем указанной инфекции, а также для осуществления способов и применений, предусматривающих такое воздействие, например, для осуществления способов и применений по изобретению для лечения, профилактики или облегчения тяжёлого течения заболевания, вызванного инфекцией таким возбудителем или профилактики или лечения неблагоприятной реакции на вакцинирование против указанной инфекции, где указанный возбудитель является таким, при котором CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8+ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или таким, при котором происходит истощение CD8+ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8+ Т-лимфоцитами, например, коронавирусом SARS-CoV-2.

Необязательно набор и комплект по изобретению могут содержать устройство для введения агониста/блокатора рецептора OX40.

Агонист/блокатор рецептора OX40 в соответствии с настоящим изобретением может вводиться как отдельно, так и совместно с другими средствами для лечения тяжелого течения инфекции, которые необязательно могут быть другими агонистами/блокаторами рецептора OX40 или обладать иной биологической

активностью, полезной для лечения инфекции, например, это могут быть лекарственные средства для стандартного лечения данной инфекции. Также агонист/блокатор рецептора OX40 в соответствии с настоящим изобретением можно вводить с по меньшей мере одним ингибитором/стимулятором контрольной точки иммунитета.

- 5 Ингибиторы/стимуляторы иммунных контрольных точек, которые могут быть использованы для лечения COVID-19, известны в данной области техники. Неограничивающие примеры таких соединений представлены в Marin-Acevedo et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. J Hematol Oncol 11, 39 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8> (<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0582-8/tables/1>).

В общем и целом, ингибиторы/стимуляторы иммунных контрольных точек, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением включают следующий неограничивающий перечень:

- IMP321 (Immuntep®), BMS-986016, LAG525, MBG453, MEDI9447, OMP-31M32, 15 JNJ-61610588, CA-170, эноблитузумаб (Enoblituzumab, MGA271), MGD009, 8H9, лирилумаб (Lirilumab), IPH4102, CPI-444, трабедерсен (Trabedersen, AP12009), M7824, галусертиниб (Galusertinib, LY2157299), IPI-549, Hu5F9-G4, TTI-621 (SIRPαFc), MEDI9447, 9B12, MOXR 0916, PF-04518600 (PF-8600), MEDI6383, MEDI0562, INCAGN01949, GSK3174998, TRX-518, BMS-986156, AMG 228, MEDI1873, MEDI6469, 20 MK-4166, INCAGN01876, GWN323, JTX-2011, GSK3359609, MEDI-570, утомилумаб (Utomilumab, PF-05082566), урелумаб (Urelumab), ARGX-110, BMS-936561 (MDX-1203), варилумаб (Varilumab), CP-870893, APX005M, ADC-1013, JNJ-64457107, SEA-CD40, RO7009789, BMS-986205, индоксимод (Indoximod), эпакадостат (Epacadostat), MEDI9197, пиксатимод (pixatimod, PG545, pINN), полиинозин-полицитидиловая 25 кислоты полилизинкарбоксиметилцеллюлоза (Polyinosinic-polycytidylic acid polylysine carboxymethylcellulosepoly-ICLC), NKTR-214, CB-1158, LTX-315, AM0010.

Таким образом, указанные фармацевтическая композиция, лекарственная форма, набор или комплект также необязательно могут содержать дополнительно другое лекарственное средство для лечения заболевания, вызванного инфекцией.

- 30 Например, если данный вирус представляет собой коронавирус SARS-CoV-2, то указанное другое лекарственное средство может представлять собой средство для

лечения заболевания, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, например, средство из набора стандартных средств для лечения COVID-19.

В соответствии с настоящим изобретением также предлагается применение лекарственного средства, воздействующего на CD8+ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим данной инфекции, у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его возбудителем указанной инфекции, предпочтительно агониста/блокатора рецептора OX40, выбранного из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный агонист/блокатор рецептора OX40, для по меньшей мере одного из следующего:

- для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием указанным возбудителем, у индивида;
- для производства медикамента для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием указанным возбудителем, у индивида;
- для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем;
- для генерации адекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем;
- для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией указанным возбудителем;
- для производства медикамента для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией указанным возбудителем,

где указанный возбудитель является возбудителем, при котором CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8+ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8+ Т-лимфоцитов, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8+ Т-лимфоцитов,

предпочтительно возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, например коронавирусом SARS-CoV-2.

В частности, если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, то в соответствии с настоящим изобретением предлагается применение лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, предпочтительно агониста /блокатора рецептора OX40, выбранного из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный агонист/блокатор рецептора OX40, для по меньшей мере одного из следующего:

- для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у индивида;
- для производства медикамента для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у индивида;
- для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию коронавирусом SARS-CoV-2;
- для генерации адекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию коронавирусом SARS-CoV-2;
- для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2;
- для производства медикамента для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Настоящее изобретение также относится к применению агониста/блокатора рецептора OX40, выбранного из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного или
5 искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный агонист/блокатор рецептора OX40, для по меньшей мере одного из следующего:

- 10 • для воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим данной инфекции, активированными у указанного индивида при инфицировании его возбудителем указанной инфекции, где указанное воздействие определено выше в данном документе;
- для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания,
15 вызванного инфицированием указанным возбудителем у индивида;
- для производства медикамента для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием указанным возбудителем, у индивида;
- для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида,
20 инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем;
- для производства медикамента для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем;
- для генерации адекватного иммунного ответа у индивида,
25 инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем;
- для производства медикамента для генерации адекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем;
- для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для
30 профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией возбудителем, и;
- для производства медикамента для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого указанным возбудителем,

где указанный возбудитель является возбудителем, при котором CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8+ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8+ Т-лимфоцитов, или
5 возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8+ Т-лимфоцитами.

В одном из воплощений настоящего изобретения предлагается применение агониста/блокатора рецептора OX40, выбранного из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40,
10 например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного или искусственного (например, рекомбинантного) лиганда рецептора OX40 - OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист /блокатор рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный
15 агонист/блокатор рецептора OX40, для по меньшей мере одного из следующего:

- для воздействия на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2, активированными у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, где указанное воздействие определено выше в данном документе;
- 20 • для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у индивида;
- для производства медикамента для лечения, облегчения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у индивида;
- 25 • для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию коронавирусом SARS-CoV-2;
- для производства медикамента для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию
30 коронавирусом SARS-CoV-2;
- для генерации адекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию коронавирусом SARS-CoV-2;

- для производства медикамента для генерации адекватного иммунного ответа у индивида, инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию коронавирусом SARS-CoV-2;

- для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2;

- для производства медикамента для предотвращения неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Также настоящее изобретение относится к способу облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием возбудителем, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами.

Согласно указанному способу по изобретению индивиду, нуждающемуся в этом, вводят лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим данной инфекции у индивида, предпочтительно агонист /блокатор рецептора OX40, выбранный из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный агонист/блокатор рецептора OX40, в терапевтически эффективном количестве, где возбудитель указанной инфекции является возбудителем, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами.

Если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, то согласно указанному способу по изобретению индивиду, нуждающемуся в этом, вводят

лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к
коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-
2 у индивида, предпочтительно агонист/блокатор рецептора OX40, выбранный из
моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором
5 рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего
фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 -
OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист/блокатор
рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор
рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный агонист/блокатор
10 рецептора OX40, в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к применению указанного способа
воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти:

- для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида,
инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем;
15 и/или

- для генерации адекватного иммунного ответа у индивида,
инфицированного указанным возбудителем, на инфекцию указанным возбудителем.

Если указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, то настоящее
изобретение относится к применению способа воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты
20 памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом
SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании
его коронавирусом SARS-CoV-2, как он определен выше в данном документе:

- для коррекции неадекватного иммунного ответа у индивида,
инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию коронавирусом SARS-
25 CoV-2; и/или

- для генерации адекватного иммунного ответа у индивида,
инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, на инфекцию коронавирусом SARS-
CoV-2.

Указанный способ воздействия в предпочтительном случае заключается во
30 введении индивиду лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты
памяти индивида, предпочтительно агониста/блокатора рецептора OX40, выбранного из
моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором
рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего

фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный агонист/блокатор рецептора OX40, в терапевтически эффективном количестве.

В следующем своем аспекте настоящее изобретение относится к применению маркеров истощения Т-клеточного звена, или кодирующих их нуклеиновых кислот, или их специфических фрагментов, предпочтительно в составе набора или при осуществлении способа для детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, более предпочтительно набора или способа для детекции повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, более предпочтительно набора или способа для детекции повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, стимулированными возбудителем или его специфичными антигенами, полученными у пациента, для оценки возможности применения агониста/блокатора рецептора OX40, для лечения заболевания, вызванного инфицированием указанным возбудителем, у указанного пациента.

В данном воплощении указанный возбудитель предпочтительно является таким, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, более предпочтительно указанный возбудитель представляет собой коронавирус SARS-CoV-2.

В данном воплощении агонист/блокатор рецептора OX40 выбран из моноклонального или поликлонального антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, например, антитела PF-04518600 (PF-8600), антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L, или фармацевтической композиции, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или лекарственной формы, содержащей указанный агонист/блокатор рецептора OX40, или набора или комплекта, содержащих указанный агонист/блокатор рецептора OX40.

В данном воплощении указанное повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена определяется по сравнению с уровнем экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, не активированными или не стимулированными указанным возбудителем или его специфичными антигенами, причем предпочтительно CD8⁺ Т-лимфоциты получены у указанного пациента или здоровых субъектов.

В альтернативном случае указанное повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена определяется по сравнению с пороговым уровнем, а пороговый уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, в свою очередь, определяют в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем или специфичными для него антигенами, причем предпочтительно CD8⁺ Т-лимфоциты получены у указанного пациента или здоровых субъектов, причем пороговый уровень может быть определен заранее, или он является известным.

Набор для детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена предпочтительно содержит зонды, специфически гибридизующиеся с присутствующими в образце, полученном у указанного пациента, нуклеиновыми кислотами, кодирующими маркеры истощения Т-клеточного звена, или их антисмысловыми цепями, и необязательно праймеры, способные амплифицировать по меньшей мере одну из указанных нуклеиновых кислот, кодирующих маркеры истощения Т-клеточного звена, и/или указанные антисмысловые цепи.

В альтернативном случае набор содержит указанные праймеры и необязательно указанные зонды.

В еще одном воплощении набор по изобретению содержит как указанные зонды, так и указанные праймеры.

В следующем воплощении набор содержит антитела, специфически связывающиеся с маркерами истощения Т-клеточного звена, например, антитело, специфически связывающееся с CD279 или, в качестве альтернативы, антитело, специфически связывающееся с PD-L1, антитело, специфически связывающееся с CD366, и антитело, специфически связывающееся с CD95, антитело, специфически связывающееся с CTLA-4, антитело, специфически связывающееся с LAG-3, и антитело, специфически связывающееся с TIGIT.

При этом специалисту в данной области будет ясно, что вместо антител в наборе по изобретению может быть использован любой агент или любые агенты, способные

специфически связываться маркерами истощения Т-клеточного звена, или кодирующими их нуклеиновыми кислотами, или их антисмысловыми цепями.

Необязательно набор в каждом из упомянутых выше воплощений содержит метящий агент, вкладыш с инструкциями по детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена для оценки возможности применения агониста/блокатора рецептора OX40, для лечения заболевания, вызванного инфицированием указанным возбудителем. Также обязательно указанный вкладыш содержит информацию об уровнях экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, не контактировавшими с указанным возбудителем или антигенами, специфическими для указанного возбудителя, где возбудитель является таким, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или таким, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудителем, который стимулирует повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами.

Повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в соответствии с настоящим изобретением определяется по сравнению с уровнем экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, не контактировавшими с указанным возбудителем или его специфическими антигенами, причем CD8⁺ Т-лимфоциты, не контактировавшие с указанным возбудителем или его специфическими антигенами, могут быть получены у тестируемого пациента или у здоровых субъектов.

В альтернативном случае указанное повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена определяется по сравнению с пороговым уровнем, а пороговый уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, в свою очередь, определяют в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не контактировавших с указанным возбудителем или его специфическими антигенами. Причем предпочтительно CD8⁺ Т-лимфоциты для определения порогового уровня получены у указанного пациента или у здоровых субъектов. Пороговый уровень определяют заранее или он является известным. Например, в качестве порогового уровня могут быть использованы известные значения уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, не контактировавшими с антигеном возбудителя или самим возбудителем. Предпочтительно, чтобы такие известные значения были получены тем же способом

детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, который используется для детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами тестируемого пациента.

В общем случае способ для детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена предпочтительно предусматривает:

(i) определение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами в образце, полученном у указанного пациента,

(ii) необязательно сравнение указанного уровня с уровнем экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, не контактировавшими с указанным возбудителем или специфичными для него антигенами, причем необязательно указанные CD8⁺ Т-лимфоциты получены у указанного пациента или у здоровых субъектов,

В соответствии с настоящим изобретения также предлагается способ для детекции повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами.

Данный способ предпочтительно предусматривает:

определение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами в образце, полученном у указанного пациента, и идентификацию определенного уровня как повышенного, если он превышает уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, не стимулированными указанным возбудителем или его специфическими антигенами, причем необязательно указанные CD8⁺ Т-лимфоциты получены у указанного пациента или у здоровых субъектов.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к описанным выше наборам и способам детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена или повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, стимулированными указанным возбудителем, в образце, полученном у пациента, для применения при определении возможности назначения агониста/блокатора рецептора OX40 для лечения заболевания, вызванного инфекцией, указанному пациенту.

В соответствии с настоящим изобретением для определения возможности назначения агониста/блокатора рецептора OX40 для лечения заболевания, вызванного инфекцией, пациенту может быть использован способ, включающий:

(i) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с указанным возбудителем или по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя,

(ii) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, предпочтительно возбудителями того же вида, что и указанный возбудитель, или возбудителями, имеющими антигенную гомологию с указанным возбудителем, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю,

(iii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к указанному возбудителю, и

(iv) установление возможности назначения агониста/блокатора рецептора OX40 для лечения заболевания, вызванного инфекцией, пациенту при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к указанному возбудителю.

Во всех обсужденных выше аспектах настоящего изобретения, включающих контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента с указанным возбудителем, например, коронавирусом SARS-CoV-2, или по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя, указанное контактирование предпочтительно предполагает добавление к суммарной фракции, содержащей моноциты и лимфоциты крови, инактивированного возбудителя или по меньшей мере одного специфического для этого возбудителя антигена, с последующим инкубированием в течение времени, достаточного для формирования цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, например, в течение 2 суток. При чем предпочтительно для указанного контактирования используют предварительно активированные CD8⁺ Т-лимфоциты.

Активировать CD8⁺ Т-лимфоциты в соответствии с настоящим изобретением можно любым известным в данной области техники способом, например, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) и интерфероном альфа\2 бета.

Повышенная иммунная активация может быть определена с использованием методов, известных специалисту в данной области техники, например, метода количественного определения пролиферации иммунных клеток (Т-клеток) или

продукции цитокинов иммунными клетками (например, продукции IFN γ или IL-2 Т-клетками), или экспрессии маркеров истощения цитотоксических Т-клеток.

Хотя настоящее изобретение наиболее подробно описано в данном документе в связи с коронавирусными инфекциями, специалисту в данной области техники должно
5 быть понятно, что оно может быть использовано в отношении самых разных возбудителей инфекционных заболеваний. По меньшей мере в свете следующей информации, доступной из предшествующего уровня техники, настоящее описание изобретения делает данный факт полностью очевидным для специалиста в данной области техники.

Несколько белков контрольных точек (PD-1, CTLA4, BTLA, Tim3, вносят вклад
10 в патогенез малярии (Michelle N. Wykes and Sharon R Lewin, Immune checkpoint blockade in infectious diseases, Nat Rev Immunol. 2018 Feb; 18 (2): 91–104. 9. doi: 10. 1038/nri. 2017. 112). Блокирование передачи сигналов TIM3 с помощью антител восстанавливает активность лимфоцитов при инфекциях Plasmodium, что приводит к ускоренному
15 избавлению от паразитов и уменьшению симптомов церебрального заболевания у мышей, инфицированных P. Berghei. Опосредованный антителами запуск передачи сигналов OX40 также усиливает вспомогательные CD4 + Т-клетки и гуморальный иммунитет и, таким образом, очищение от паразитов во время нелетальных малярийных инфекций (Zander RA et al. , PD-1 Co-inhibitory and OX40 Co-stimulatory Crosstalk
20 Regulates Helper T Cell Differentiation and Anti-Plasmodium Humoral Immunity, Cell Host Microbe. 2015 May 13; 17 (5):628-41). Поэтому настоящее изобретение также может быть использовано в отношении инфекции плазмодием, например, малярийным плазмодием.

Развертывание ВИЧ-вирусемии сопровождается дисбалансом в развитии цитотоксических специфичных к этому вирусу Т-лимфоцитов. Этот дисбаланс подобен
25 дисбалансу, наблюдаемому при COVID-19. Hiroshi Takata (2017) показали, что ВИЧ-специфические CD8 + Т-клетки, генерируемые еще на стадиях 1 и 2 АНІ до пиковой вирусемии, задерживаются в расширении и приобретении эффекторных функций, но наделены более высоким потенциалом памяти. Напротив, полностью дифференцированные ВИЧ-специфические CD8 + Т-клетки, возникающие на пике
30 вирусемии на стадии 3 АНІ, были более склонны к апоптозу. Кроме того, наблюдается повышенная экспрессия иммунных контрольных точек PD-1, TIGIT и LAG-3 на Т-клетках при ВИЧ. При нелеченой хронической инфекции HIV класса В (HBV) общие и HBV-специфические CD8 + Т-клетки экспрессируют высокие уровни PD-1, CTLA4,

TIM3 (Nebbia G, et al. , Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. PLoS ONE. 2012;7:e47648. doi: 10. 1371/journal. pone. 0047648PONE-D-12-12853; Gane EJ, et al. , A Phase 1 Study Evaluating Anti-PD-1 Treatment With or Without GS-4774 in HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Patients. European Association for the Study of Liver Disease; 2017). Поэтому настоящее изобретение также может быть использовано в отношении инфекции вирусами, отличными от коронавируса SARS-CoV-2, например, ВИЧ, вирусом папилломы, вирусом гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом герпеса, а также в отношении инфекций, вызванных другими возбудителями, например, такими как патогенные бактерии, плазмодии.

Ниже кратко описаны различные воплощения настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение не ограничивается только указанными воплощениями. Другие воплощения настоящего изобретения очевидны для среднего специалиста в данной области техники из настоящего описания изобретения, при рассмотрении его в целом и с учетом предшествующего уровня техники. Поэтому эти воплощения также включены в объем настоящего изобретения.

1. Применение по меньшей мере одного антигена, специфичного для коронавируса SARS-CoV-2, для диагностики подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

2. Коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген, специфичный для коронавируса SARS-CoV-2, для применения для диагностики подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

3. Применение согласно воплощению 1 и коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген согласно воплощению 2, где по меньшей мере один антиген, специфичный для коронавируса SARS-CoV-2, приводят в контакт с CD8⁺ Т-лимфоцитами субъекта для диагностики подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

4. Применение согласно воплощению 1 и коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген согласно воплощению 2, где CD8⁺ Т-лимфоцитами субъекта активированы.

5. Коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген согласно воплощению 3, где CD8⁺ Т-лимфоциты активированы GM-CSF и интерфероном альфа\2 бета.

6. Коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген по любому из воплощений 2-5, где коронавирус SARS-CoV-2 является инактивированным.

7. Применение по любому из воплощений 1-4 и коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген по любому из воплощений 2-6, отличающиеся тем, что диагностируют подверженность тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2 при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, или по повышению уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта после стимуляции или активации антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2.

8. Применение по любому из воплощений 1-4, 7 и коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген по любому из воплощений 2-7, отличающиеся тем, что указанными маркерами истощения Т-клеточного звена являются:

(i) CD279 и CD366, или

(ii) CD279, CD366 и CD95, или

(iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или

(iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT.

9. Применение по любому из воплощений 1-4, 7, 8 и коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген по любому из воплощений 2-8, отличающиеся тем, что CD8⁺ Т-лимфоциты, не контактировавшие с указанным коронавирусом SARS-CoV-2, получены у указанного субъекта или у здоровых субъектов.

10. Применение по любому из воплощений 1-4, 7, 8 и коронавирус SARS-CoV-2 или по меньшей мере один антиген по любому из воплощений 2-8, отличающиеся тем, что уровень экспрессии в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2, коронавирусом SARS-CoV-2, является предварительно известным.

11. Способ диагностики подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, включающий:

а) контактирование CD8+ Т-лимфоцитов субъекта с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2,

5 б) количественную оценку цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2,

10 в) сравнение количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2,

15 г) получение информации о подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, при превышении количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

12. Способ диагностики подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией, включающий:

20 е) контактирование CD8+ Т-лимфоцитов субъекта с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для возбудителя указанной инфекции, а также одно из следующих А и В:

25 А. (i) количественную оценку цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

30 (ii) сравнение количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции, и

 (iii) детекцию подверженности тяжелому течению заболевания при превышении количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям инфекции, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества

цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. (i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

5 (ii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, после стимуляции по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя инфекции, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным антигеном,

10 (iii) диагностику подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного указанной инфекцией, в случае детекции дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов.

13. Способ согласно воплощению 12, где возбудитель представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия.

15 14. Способ согласно воплощению 13, где плазмодий представляет собой малярийный плазмодий.

15. Способ согласно воплощению 13, где возбудитель представляет собой вирус, выбранный из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, 20 вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барра, вируса папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

16. Способ по любому из воплощений 12-15, где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к 25 одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

17. Способ согласно воплощению 15, где указанный возбудитель инфекции является коронавирусом SARS-CoV-2, а возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, являются коронавирусами, отличными от коронавируса SARS-CoV-2.

30 18. Способ по любому из пп. 12 - 17, где указанный по меньшей мере один антиген приводят в контакт с CD8⁺ Т-лимфоцитами субъекта.

19. Способ согласно воплощению 18, где CD8⁺ Т-лимфоциты активированы.

20. Способ согласно воплощению 19, где CD8+ Т-лимфоциты активированы GM-CSF и интерфероном альфа\2 бета.

21. Способ по любому из воплощений 12-20, где указанный вирус является инактивированным.

5 22. Способ по любому из воплощений 12-21, отличающийся тем, что в А указанными маркерами истощения Т-клеточного звена являются:

(i) CD279 и CD366, или

(ii) CD279, CD366 и CD95, или

10 (iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или

(iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT.

15 23. Способ по любому из воплощений 12-22, отличающийся тем, что CD8+ Т-лимфоциты, не контактировавшие с указанным возбудителем, получены у указанного субъекта или у здоровых субъектов.

24. Способ по любому из воплощений 12-22, отличающиеся тем, что уровень экспрессии в CD8+ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным антигеном, является предварительно известным.

20 25. Способ по любому из воплощений 12-24, где антигеном, специфичным для возбудителя указанной инфекции, является указанный возбудитель.

26. Применение по меньшей мере одного антигена, специфичного для коронавируса SARS-CoV-2, для диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование при профилактике заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

25 27. Применение согласно воплощению 26, где по меньшей мере один антиген, специфичный для коронавируса SARS-CoV-2, приводят в контакт с CD8+ Т-лимфоцитами субъекта для диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование при профилактике заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

30 28. Антиген, специфичный для возбудителя инфекции, для детекции дисфункциональности CD8+ лимфоцитов при диагностике предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование при профилактике заболевания, вызываемого, инфекцией указанным возбудителем.

29. Антиген согласно воплощению 28, где возбудитель представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия.

5 30. Антиген согласно воплощению 29, где плазмодий представляет собой малярийный плазмодий.

31. Антиген согласно воплощению 29, где возбудитель представляет собой вирус, выбранный из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

32. Антиген по любому из воплощений 28-31, где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

15 33. Антиген согласно воплощению 28, отличающийся тем, что указанный возбудитель является коронавирусом SARS-CoV-2.

34. Антиген по любому из воплощений 28-33, где возбудитель является инактивированным.

20 31. Антиген по любому из воплощений 28-33, отличающийся тем, что дисфункциональность CD8⁺ лимфоцитов определяют согласно одному из следующих А и В:

А. выполняют:

25 (i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

30 (ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

(iii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества

цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

5 (i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8+ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности CD8+ лимфоцитов при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8+ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным антигеном, по сравнению с уровнем CD8+ Т-лимфоцитами, не стимулированных указанным антигеном.

10 32. Антиген согласно воплощению 31, отличающийся тем, что в А указанными маркерами истощения Т-клеточного звена являются:

(i) CD279 и CD366, или

(ii) CD279, CD366 и CD95, или

15 (iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или

(iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT.

20 33. Антиген согласно воплощению 31 или п. 32, отличающийся тем, что CD8+ Т-лимфоциты, не стимулированные указанным антигеном, получены у указанного субъекта или у здоровых субъектов.

34. Антиген по любому из воплощения 24 или воплощения 25, отличающиеся тем, что уровень экспрессии в CD8+ Т-лимфоцитах, стимулированных указанным антигеном, является предварительно известным.

25 35. Антиген по любому из воплощений 28-34, который представляет собой указанный возбудитель инфекции.

36. Антиген согласно воплощению 35, где указанный возбудитель является инактивированным.

30 37. Способ диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, включающий:

а) контактирование CD8+ Т-лимфоцитов субъекта с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2,

b) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2,

5 c) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, и

10 d) обнаружение предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

15 38. Способ диагностики предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого возбудителем инфекции, включающий:

f) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта с указанным возбудителем или по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя, а также одно из следующих А и В:

A. (i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

25 (ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

30 (iii) диагностику предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. (i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию повышения дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным антигеном, по сравнению с уровнем CD8⁺ Т-лимфоцитами, не стимулированных указанным антигеном,

(iii) диагностику предрасположенности к неблагоприятной реакции на вакцинирование в случае детекции повышения дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов после стимуляции вирусными антигенами.

39. Способ согласно воплощению 38, где возбудитель представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия.

40. Способ согласно воплощению 39, где плазмодий представляет собой малярийный плазмодий.

41. Способ согласно воплощению 39, где возбудитель представляет собой вирус, выбранный из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

42. Способ по любому из воплощений 38-41, где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

43.. Способ согласно воплощению 38, где указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, а возбудителями, отличными от указанного возбудителя инфекции, являются коронавирусами, отличными от коронавируса SARS-CoV-2.

44. Способ по любому из воплощений 38-43, где CD8⁺ Т-лимфоцитами субъекта активированы.

45. Способ согласно воплощению 44, где CD8⁺ Т-лимфоциты активированы GM-CSF и интерфероном альфа\2 бета.

46. Способ по любому из воплощений 38-45, где указанный возбудитель является инактивированным.

47. Способ по любому из воплощений 38-46, отличающийся тем, что в А указанными маркерами истощения Т-клеточного звена являются:

(i) CD279 и CD366, или

(ii) CD279, CD366 и CD95, или

5 (iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или

(iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT.

10 48. Способ по любому из воплощений 38-47, отличающийся тем, что CD8⁺ Т-лимфоциты, не стимулированные указанным возбудителем или его антигеном, получены у указанного субъекта или у здоровых субъектов.

49. Способ по любому из воплощений 38-47, отличающиеся тем, что уровень экспрессии в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем или его антигеном, является предварительно известным.

15 50. Способ воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим инфекции данным возбудителем у субъекта, где указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти активированы у указанного субъекта при инфицировании его данным возбудителем, где указанный способ включает по меньшей мере одно из следующего:

20 (i) предварительное определение субъекта как субъекта, у которого активированы указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти, по дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов субъекта,

(ii) воздействие на указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти,

25 где детекция дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов включает одно из следующих А и В:

А. выполняют:

30 (i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и

количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

(iii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов по повышению уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным возбудителем или антигеном, специфичным для указанного возбудителя, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем или антигеном указанного возбудителя,

где указанное воздействие направлено на профилактику или лечение неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией данным возбудителем, или на предотвращение тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией данным возбудителем, и включает введение субъекту агониста/блокатора рецептора OX40 в терапевтически эффективном количестве.

51. Способ согласно воплощению 50, где возбудитель представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия.

52. Способ согласно воплощению 51, где плазмодий представляет собой малярийный плазмодий.

53. Способ согласно воплощению 51, где возбудитель представляет собой вирус, выбранный из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

54. Способ по любому из воплощений 50-53, где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

55. Способ согласно воплощению 50, где указанным возбудителем является
5 коронавируса SARS-CoV-2, а возбудителями, отличными от указанного возбудителя инфекции, являются коронавирусами, отличными от коронавируса SARS-CoV-2.

56. Способ по любому из воплощений 50-55, где CD8⁺ Т-лимфоцитами субъекта активированы.

57. Способ согласно воплощению 56, где CD8⁺ Т-лимфоциты активированы
10 GM-CSF и интерфероном альфа\2 бета.

58. Способ по любому из воплощений 50-57, где указанный возбудитель является инактивированным.

59. Способ по любому из воплощений 50-57, отличающийся тем, что в А указанными маркерами истощения Т-клеточного звена являются:

- 15 (i) CD279 и CD366, или
(ii) CD279, CD366 и CD95, или
(iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или
(iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366,
20 CTLA-4, LAG-3 и TIGIT.

60. Способ по любому из воплощений 50-59, где указанное воздействие на указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти включает одно из следующего:

- 25 - стимуляцию этих лимфоцитов и повышение их активности в отношении антигенов данного возбудителя;
- снижение уровня апоптоза этих лимфоцитов;
- снижение уровня смерти этих лимфоцитов;
- индукцию повышения активности этих лимфоцитов в отношении антигенов данного возбудителя;
- повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов,
30 т. е. к тканям пораженным данным возбудителем;
- снижение способности этих лимфоцитов активировать апоптоз в высокоавидных к данному возбудителю лимфоцитах;

- снижение способности этих лимфоцитов инициировать гибель высокоавидных к данному возбудителю лимфоцитов;

- стимулирование разрушения клеток, пораженных данным возбудителем;

- повышение эффективности элиминации данного возбудителя.

5 61. Способ по любому из воплощений 50-60, согласно которому агонист/блокатор рецептора OX40 выбирают из моноклонального антитела или поликлонального антительного препарата, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного лиганда рецептора OX40 - OX40L или рекомбинантного лиганда рецептора OX40 - OX40L.

10 62. Способ согласно воплощению 61, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

63. Способ согласно воплощению 62, в котором агонист/блокатор рецептора OX40 вводят совместно с ингибиторами/стимуляторами контрольной точки иммунитета.

15 64. Способ согласно воплощению 62, в котором агонист/блокатор рецептора OX40 вводят совместно с утомилумабом (PF-05082566).

20 65. Способ диагностики чувствительности к лечению агонистом/блокатором рецептора OX40 при инфекции возбудителем инфекции, включающий детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов субъекта и определение субъекта как чувствительного к лечению агонистом/блокатором рецептора OX40, где детекция дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов включает одно из следующих А и В:

А. выполняют:

25 (i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

 (ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

30 (iii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества

цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

5 (i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8+ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности CD8+ лимфоцитов при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8+ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным возбудителем или антигеном, специфичным для указанного антигена, по сравнению с уровнем в CD8+ Т-лимфоцитах, не
10 стимулированных указанным возбудителем или антигеном, специфичным для указанного возбудителя.

66. Способ согласно воплощению 65, где возбудитель представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия.

15 67. Способ согласно воплощению 66, где плазмодий представляет собой малярийный плазмодий.

68. Способ согласно воплощению 66, где возбудитель представляет собой вирус, выбранный из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита,
20 вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

69. Способ по любому из воплощений 65-68, где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к
25 одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

70. Способ согласно воплощению 65, где указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, а возбудителями, отличными от указанного возбудителя инфекции, являются коронавирусы, отличные от коронавируса SARS-CoV-2.

71. Способ по любому из воплощений 65-70, где CD8+ Т-лимфоциты субъекта
30 активированы.

72. Способ согласно воплощению 71, где CD8+ Т-лимфоциты активированы GM-CSF и интерфероном альфа\2 бета.

73. Способ по любому из воплощений 65-72, где указанный возбудитель является инактивированным.

74. Способ по любому из воплощений 65-73, отличающийся тем, что в А указанными маркерами истощения Т-клеточного звена являются:

- 5 (i) CD279 и CD366, или
(ii) CD279, CD366 и CD95, или
(iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или
(iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366,
10 CTLA-4, LAG-3 и TIGIT.

75. Способ по любому из воплощений 65-74, согласно которому агонист/блокатор рецептора OX40 выбирают из моноклонального антитела или поликлонального антительного препарата, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного лиганда рецептора OX40 - OX40L или рекомбинантного лиганда рецептора OX40 - OX40L.
15

76. Способ согласно воплощению 75, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

77. Способ согласно воплощению 76, в котором агонист/блокатор рецептора OX40 вводят совместно с ингибиторами/стимуляторами контрольной точки иммунитета.

20 78. Способ согласно воплощению 76, в котором агонист/блокатор рецептора OX40 вводят совместно с утомилумабом (PF-05082566).

79. Способ по любому из воплощений 65-78, где субъект имеет тяжелое течение указанной инфекции, и указанное лечение агонистом/блокатором рецептора OX40 является лечением тяжелого течения указанной инфекции, или у субъекта имеется, предполагается или диагностирована неблагоприятная реакция на вакцинирование для профилактики заболевания, вызванного указанной инфекцией, и указанное лечение агонистом/блокатором рецептора OX40 является лечением или профилактикой неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызванного указанной инфекцией.
25

30 80. Диагностический набор, содержащий:
инактивированный возбудитель или антиген, специфичный для указанного возбудителя,
и/или

набор для детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, а также инструкцию, содержащую руководство по осуществлению способа для использования указанного набора, который включает:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности или повышения дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным возбудителем или антигеном, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем или антигеном,

где возбудитель является возбудителем, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают набираться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами,

причем указанный возбудитель необязательно представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия, например, малярийного плазмодия,

где вирус может быть выбран из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса,

где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

81. Диагностический набор согласно воплощению 82, где маркерами истощения Т-клеточного звена, которыми являются:

(i) CD279 и CD366, или

(ii) CD279, CD366 и CD95, или

(iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или

(iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, а указанное по меньшей мере одно средство выбирают из GM-CSF, интерферона альфа\2 бета, антител CD279 PC5, 5, CD366 PC7, CD95 PE, красителя
5 CSF, для окрашивания CD8+ Т-лимфоцитов.

82. Применение способа воздействия на CD8+ Т-лимфоциты памяти к
коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-
2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его
10 коронавирусом SARS-CoV-2, для облегчения, лечения или профилактики тяжелого
течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у этого
субъекта.

83. Применение согласно воплощению 82, в котором воздействие на CD8+ Т-
лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции
15 коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированным у указанного субъекта при
инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, включает одно из следующего:

- стимуляция этих лимфоцитов и повышение их активности в отношении
антигенов SARS-CoV-2;
- снижение уровня апоптоза этих лимфоцитов;
- 20 - снижение уровня смерти этих лимфоцитов;
- индукцию повышения активности этих лимфоцитов в отношении
антигенов SARS-CoV-2;
- повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов,
т. е. к тканям пораженным вирусом SARS-CoV-2;
- 25 - снижение способности этих лимфоцитов активировать апоптоз в
высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитах;
- снижение способности этих лимфоцитов инициировать гибель
высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитов;
- стимулирование разрушения клеток, пораженных вирусом SARS-CoV-2;
- 30 - повышение эффективности элиминации вируса SARS-CoV-2,

где указанный способ, включает введение индивиду лекарственного средства,
воздействующего на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям,
предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные

у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, в терапевтически эффективном количестве, где лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, выбирают из моноклонального антитела или поликлонального антительного препарата, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного лиганда рецептора OX40 - OX40L или рекомбинантного лиганда рецептора OX40 - OX40L.

84. Применение согласно воплощению 83, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

85. Применение по любому из воплощений 82-84, согласно которому указанное лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти, вводят совместно с другим терапевтическим средством, полезным для лечения тяжелого течения указанного заболевания.

86. Применение согласно воплощению 85, где другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор/стимулятор контрольной точки иммунитета.

87. Применение согласно воплощению 86, где указанное другое терапевтическое средство представляет собой утомилумаб (PF-05082566).

88. Применение агониста/блокатора рецептора OX40 в качестве средства для воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2.

89. Применение согласно воплощению 88, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

90. Применение агониста/блокатора рецептора OX40 для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2.

91. Применение согласно воплощению 90, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

92. Применение лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при

инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у этого субъекта.

5 93. Применение согласно воплощению 92, согласно которому указанное лекарственное средство является агонистом/блокатором рецептора OX40.

94. Применение по любому из воплощения п. 92 и 93, согласно которому лекарственное средство вводят совместно с другим терапевтическим средством, полезным для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

10 95. Применение согласно воплощению 94, где указанное другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор/стимулятор контрольной точки иммунитета.

96. Применение согласно воплощению 94, где указанное другое терапевтическое средство представляет собой утомилумаб (PF-05082566).

15 97. Применение по любому воплощений 92-96, где агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600. 95.

98. Применение лекарственного средства, воздействующего на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2, у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, для коррекции неадекватного
20 иммунного ответа на инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2, у указанного субъекта или для генерации адекватного иммунного ответа на указанное инфицирование у указанного субъекта.

99. Применение согласно воплощению 98, в котором воздействие на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции
25 коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, включает одно из следующего:

- стимуляция этих лимфоцитов и повышение их активности в отношении антигенов SARS-CoV-2;
- снижение уровня апоптоза этих лимфоцитов;
- 30 - снижение уровня смерти этих лимфоцитов;
- индукцию повышения активности этих лимфоцитов в отношении антигенов SARS-CoV-2;

- повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т. е. к тканям пораженным вирусом SARS-CoV-2;

- снижение способности этих лимфоцитов активировать апоптоз в высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитах;

5 - снижение способности этих лимфоцитов инициировать гибель высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитов;

- стимулирование разрушения клеток, пораженных вирусом SARS-CoV-2;

- повышение эффективности элиминации вируса SARS-CoV-2.

100. Применение согласно воплощению 98 или 99, где указанное лекарственное
10 средство является агонистом/блокатором рецептора OX40, где необязательно агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600, где необязательно лекарственное средство применяют совместно с другим терапевтическим средством, полезным для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, или указанное лекарственное средство, дополнительно содержит указанное
15 другое терапевтическое средство, полезное для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, где необязательно указанное другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор/стимулятор контрольной точки иммунитета.

101. Применение согласно воплощению 100, где указанное другое
20 терапевтическое средство представляет собой утомилумаб (PF-05082566).

102. Агонист/блокатор рецептора OX40 для применения при лечении тяжелого течения заболевания, вызванного возбудителем инфекции.

103. Агонист/блокатор рецептора OX40 для применения при профилактике или лечении неблагоприятной реакции на вакцинирование против возбудителя инфекции.

25 104. Агонист/блокатор рецептора OX40 по любому из воплощений 102 и 103, который выбирают из моноклонального антитела или поликлонального антительного препарата, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного лиганда рецептора OX40 - OX40L или рекомбинантного лиганда рецептора OX40 - OX40L.

30 105. Агонист рецептора OX40 согласно воплощению 104, который является антителом PF-04518600.

106. Агонист/блокатор рецептора OX40 по любому из воплощений 102-104, где инфекция, способна стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на

выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и истощать CD8⁺ Т-клетки, где способность вирусной инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и истощать CD8⁺ Т-клетки определяют согласно по меньшей мере одному из следующих А и В:

5 А. выполняют:

(i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

10 (ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

(iii) детектируют способность вирусной инфекции стимулировать иммунную
15 систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности при определении их низкой avidности стандартным методом и/или при определении истощения CD8⁺ Т-клеток по превышению количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта,
20 специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детектируют способность вирусной инфекции стимулировать иммунную
25 систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и истощать CD8⁺ Т-клетки при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным возбудителем, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем.

30 110. Агонист/блокатор рецептора OX40 по любому из воплощений 102-109, где возбудитель представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия.

111. Агонист/блокатор рецептора OX40 согласно воплощению 110, где плазмодий представляет собой малярийный плазмодий.

112. Агонист/блокатор рецептора OX40 согласно воплощению 110, где возбудитель представляет собой вирус, выбранный из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

113. Агонист/блокатор рецептора OX40 по любому из воплощений 102-112, где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

114. Агонист/блокатор рецептора OX40 согласно воплощению 102 или п. 103, где указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, а возбудителями, отличными от указанного возбудителя инфекции, являются коронавирусами, отличными от коронавируса SARS-CoV-2.

115. Агонист/блокатор рецептора OX40 согласно воплощению 102, который применяют при лечении вирусной инфекции у субъекта, у которого диагностирована предрасположенность к тяжелому течению заболевания, вызванного указанной инфекцией, способом по любому из воплощений 12-25.

116. Агонист/блокатор рецептора OX40 согласно воплощению 103, который применяют при профилактике или лечении неблагоприятной реакции на вакцинирование против инфекции у субъекта, у которого диагностирована предрасположенность к такой неблагоприятной реакции способом по любому из воплощений 38-49.

117. Агонист/блокатор рецептора OX40 по любому из воплощений 102-116, который представлен в виде фармацевтической композиции, лекарственной формы, которые необязательно могут быть представлены в составе набора или комплекта, подходящих для использования в медицине, где указанный набор или комплект необязательно могут дополнительно содержать инструкцию, предписывающую применение содержащегося в наборе агониста/блокатора рецептора OX40 для воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим данной

инфекции у субъекта, активированным у указанного субъекта при инфицировании его возбудителем указанной инфекции.

118. Агонист/блокатор рецептора OX40 согласно воплощению 117, где набор или комплект по изобретению могут содержать устройство для введения
5 агониста/блокатора рецептора OX40.

119. Фармацевтическая композиция, содержащая агонист/блокатор рецептора OX40 по любому из воплощений 103, 104, 105 в количестве, достаточном для профилактики или лечения неблагоприятной реакции на вакцинирование против инфекции.

10 120. Фармацевтическая композиция, содержащая агонист/блокатор рецептора OX40 по любому из воплощений 102, 104, 105 в количестве, достаточном для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией.

121. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 121 и 122, где инфекция, способна стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на
15 выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и истощать CD8⁺ Т-лимфоциты.

122. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 121, где возбудитель инфекции представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия, где необязательно плазмодий представляет собой малярийный плазмодий, где необязательно возбудитель представляет собой вирус,
20 выбранный из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

25 123. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 121, где способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и истощать CD8⁺ Т-клетки определяют согласно по меньшей мере одному из следующих А и В:

А. выполняют:

30 (i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

- 5 (iii) детектируют способность вирусной инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой авидности и истощать CD8⁺ Т-клетки при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,
- 10

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

- (ii) детектируют способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой авидности и истощать CD8⁺ Т-клетки при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных возбудителем указанной инфекции, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем,
- 15

- 20 где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат к одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

124. Способ лечения инфекции, отличающийся тем, что субъекту вводят фармацевтическую композицию по любому из воплощения 120-125, где указанный субъект имеет тяжелое течение заболевания, вызванное указанной вирусной инфекцией.
- 25

125. Способ профилактики или лечения неблагоприятной реакции на вакцинирование против инфекции, отличающийся тем, что субъекту вводят фармацевтическую композицию по любому из воплощений 119, 121-123, где у указанного субъекта диагностирована предрасположенность к указанной неблагоприятной реакции способом по любому из воплощений 34-49.
- 30

126. Фармацевтическая композиция по любому из воплощений 124 и 125, где инфекция, способна стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой авидности и истощать CD8⁺ Т-клетки.

127. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 126, где инфекция вызвана новым коронавирусом SARS-CoV-2.

128. Фармацевтическая композиция согласно воплощению 126, где способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител иТ- лимфоцитов низкой авидности и истощать CD8+ Т-клетки определяют согласно по меньшей мере одному из следующих А и В:

А. выполняют:

(i) количественную оценку цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

(iii) детектируют способность вирусной инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител иТ-лимфоцитов низкой авидности при определении низкой авидности стандартным способом определения авидности и/или при определении истощения CD8+ Т-клеток по превышению количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8+ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детектируют способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител иТ-лимфоцитов низкой авидности при определении низкой авидности стандартным способом определения авидности и/или при определении истощения CD8+ Т-клеток по повышению уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8+ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных возбудителем указанной инфекции, по сравнению с уровнем в CD8+ Т-лимфоцитах, не

стимулированными возбудителем указанной инфекции или антигеном, специфичным для указанного возбудителя.

Технические эффекты

Настоящее изобретение при осуществлении обеспечивает следующие полезные

5 технические эффекты:

- восстановление функциональной активности CD8+ Т-лимфоцитов памяти к предшествующим инфекциям, характеризующимся сниженной авидностью к антигенам возбудителя инфекции, при котором CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8+ Т-лимфоциты, специфические для этой инфекции, или инфекции, при которой происходит истощение CD8+ Т-лимфоцитов, или инфекции, стимулирующей повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена и /или других маркеров дисфункции, как обсуждено выше в данном документе, активированными CD8+ Т-лимфоцитами, в отношении антигенов возбудителя инфекции;

- подавление неадекватной иммунной реакции индивида при инфицировании, где указанная реакция обусловлена активацией пролиферации CD8+ Т-лимфоцитов памяти к предшествующим инфекциями проявляющейся повышенным апоптозом и гибелью таких лимфоцитов, а также высокоавидных CD8+ Т-лимфоцитов, ведущих к развитию лимфопении;

- восстановление генерации адекватного иммунного ответа у больных с тяжелым течением инфекционного процесса;

- повышение эффективности лечения заболевания, вызванного инфицированием указанным возбудителем;

25 - снижение смертности при тяжелом течении заболевания, вызванного указанным возбудителем инфекцией.

Например, если указанным возбудителем является коронавирусом SARS-CoV-2, то настоящее изобретение обеспечивает в этом конкретном воплощении следующие технические эффекты:

30 - восстановление функциональной активности CD8+ Т-лимфоцитов памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям, характеризующихся сниженной авидностью к антигенам коронавируса SARS-CoV-2, в отношении антигенов этого вируса, представленных пораженными вирусом клетками;

- подавление неадекватной иммунной реакции индивида при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2, обусловленной активацией пролиферации CD8⁺ Т-лимфоцитов памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида и проявляющейся

5 повышенным апоптозом и гибелью таких лимфоцитов, а также высокоавидных CD8⁺ Т-лимфоцитов, ведущих к развитию лимфопении;

-восстановление генерации адекватного иммунного ответа у больных при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 с тяжелым течением инфекционного процесса;

10 - повышение эффективности лечения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2;

- снижение смертности при тяжелом течении COVID-19.

Настоящее изобретение также позволяет расширить арсенал эффективных средств для лечения и профилактики тяжелого течения заболеваний, вызванных

15 инфекцией, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для возбудителя этой инфекции, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим

20 повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена и/или других маркеров дисфункции, как обсуждено выше в данном документе.

Причем возбудитель инфекции может представлять собой любой патогенный возбудитель, например, возбудитель, выбранный из вируса, патогенной бактерии, грибкового паразита или плазмодия типа малярийного плазмодий. При этом вирус,

25 например, может быть выбран из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

30

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 приведена схема возникновения тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием индивида коронавирусом SARS-CoV-2.

На фигуре 2 приведена схема лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием индивида коронавирусом SARS-CoV-2, предусматривающего блокирование естественного течения заболевания после этапа взаимодействия CD8⁺ Т-лимфоцитов памяти к предшествующим коронавирусам с пораженными вирусом SARS-CoV-2 клетками-мишенями путем применения с лечебной целью агонистов/блокаторов рецептора OX40 (в частности, например, моноклонального антитела PF-04518600 (PF-8600)).

На фигуре 3 представлена диаграмма, показывающая уровень экспрессии маркеров дисфункции CD8⁺ лимфоцитов после стимуляции вирусом SARS-CoV-2 (светло-серые столбики) и после стимуляции вирусом SARS-CoV-2 вместе с антителом к рецептору OX40 (темно-серые столбики).

На фигуре 4 представлена диаграмма, показывающая средний процент снижения частоты маркеров дисфункции CD8⁺ лимфоцитов у больных COVID-19 при стимуляции указанных лимфоцитов антителом к рецептору OX40⁺ и вирусом SARS-CoV-2 по сравнению со стимуляцией указанных лимфоцитов вирусом SARS-COV-2.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Если не определено иначе, то все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют тот же смысл, который вкладывается в них обычным специалистом области, к которой принадлежит настоящее изобретение. В случае противоречий, настоящее описание, включая определения, будет приоритетным.

Кроме того, если иное не требуется контекстом или явно не указано, термины в единственном числе должны включать множественное число, а термины во множественном числе должны включать единственное число.

Числовые диапазоны и параметры, изложенные в конкретных примерах, указаны с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей природе содержит определенные ошибки, неизбежно получаемые в результате стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих испытательных измерениях. Более того, следует понимать, что все диапазоны, раскрытые в данном документе, охватывают любые и все входящие в них поддиапазоны и любые конкретные значения, входящие в такие поддиапазоны.

Везде, где воплощения описаны в данном документе формулировкой «включающий»/«содержащий», также предусмотрены аналогичные воплощения, которые могут быть описаны фразами «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

5 Следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения. В этом описании и в следующей формуле изобретения будут сделаны ссылки на ряд терминов, которые должны иметь следующие значения.

Понятие «инфекция» используется в соответствии с настоящим изобретением в
10 отношении заболевания, которое возникает при проникновении в тело возбудителя инфекции. При чем возбудитель инфекции представляет собой возбудитель, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или
15 возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, например, возбудитель может быть вирусом, патогенной бактерией, грибковым паразитом или плазмодием типа малярийного плазмодий. Неограничивающими примерами вируса является коронавирус SARS-CoV-2, вирус гриппа, вирус лихорадки Денге, вирус клещевого энцефалита, вирус Западного
20 Нила, вирус геморрагических лихорадок, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы предпочтительно человека, вирус герпеса.

Понятие «субъект» используется в данном документе взаимозаменяемо с понятиями «пациент» и «индивид» в отношении животного, предпочтительно
25 млекопитающего, еще более предпочтительно человека.

Понятие «дисфункциональность CD8⁺ лимфоцитов» относится к состоянию CD8⁺ лимфоцитов, определяемому по маркерам дисфункциональности/истощения цитотоксических/цитолитических CD8⁺ лимфоцитов, в том числе, по конкретным маркерам истощения Т-клеточного звена, раскрытым в данном документе, а также к
30 состоянию CD8⁺ лимфоцитов, характеризующемуся низкой авидностью Т-лимфоцитов к возбудителю инфекции и его антигенам, при контактировании этих клеток с указанным возбудителем инфекции. Указанное состояние лимфоцитов может быть определено по

относительному количеству цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, как подробно описано выше в данном документе.

Понятие «антигенная гомология» относится к такому сходству возбудителей инфекций, которое характеризуется идентичностью/общностью по меньшей мере одного эпитопа в структурных или неструктурных белках возбудителей, который узнается CD8⁺ Т-лимфоцитами, что может быть обнаружено, например, с помощью ELISPOT, ICS и мультимерному/тетрамерному окрашиванию. Наличие в структурных и неструктурных белках возбудителей общих эпитопов может быть предсказано на основании анализа аминокислотных последовательностей и конформации указанных белков, а также по экспонированным на поверхности белков аминокислотным остаткам, например, с помощью IEDB. Для определения антигенной гомологии между возбудителями могут быть использованы подходы, предложенные в AlbaGrifoni et al. , A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2, Cell Host & Microbe, Volume 27, Issue 4, 8 April 2020, Pages 671-680. e2.

Понятие «стандартная терапия» относится к по меньшей мере одному лекарственному средству или набору лекарственных средств, а также соответствующим режимам дозирования, рекомендованным или одобренным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для лечения данного заболевания, и/или органом, ответственным за здравоохранение в представляющем интерес государстве, и/или организацией, специализирующейся на лечении и профилактики данного заболевания. Например, если данным заболеванием является COVID-19, стандартная терапия для лечения COVID-19 может быть такой, как раскрыта в соответствующих руководствах ВОЗ (см. COVID-19 Clinical management: living guidance, доступных онлайн по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>), в руководствах Министерства здравоохранения РФ (см. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), доступных онлайн по адресу: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19_.pdf), в руководствах ЦКЗ (CDC) (см. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, доступных онлайн по адресу: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>), в руководствах Европейского общества специалистов по дыхательной системе (European Respiratory Society) (см. Management of hospitalized adults with coronavirus disease-19

(COVID-19): A European Respiratory Society living guideline, доступных онлайн по адресу: <https://www.ersnet.org/covid-19/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory/>).

Понятие «инфекция SARS-CoV-2» используется в соответствии с настоящим изобретением в отношении заболевания, которое возникает при проникновении в тело патогенных вирусных частиц нового коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19).

Понятие «истощение CD8⁺ Т-клеток» и понятие «истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов» используется в соответствии с настоящим изобретением взаимозаменяемо в отношении процесса, который характеризуется снижением пролиферативной способности CD8⁺ Т-лимфоцитов, прогрессирующей потере эффекторных функций CD8⁺ Т-лимфоцитов, высокой и устойчивой экспрессии ингибиторных рецепторов в CD8⁺ Т-лимфоцитах, метаболической дисрегуляции, плохой памяти и плохом гомеостатическом самообновлении CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также запуском различных транскрипционных и эпигенетических программ в CD8⁺ Т-лимфоцитах.

Понятие «антителозависимое усиление инфекции» используется в соответствии с настоящим изобретением в отношении снижения avidности антител к вирусному антигену.

В данном документе под «тяжелым течением заболевания, вызванного инфекцией», например, инфекцией вирусом, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, инфекцией вирусом, вызывающим заболевание, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, инфекцией вирусом, вызывающим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ в Т-лимфоцитах, активированных указанным возбудителем, по сравнению с уровнем экспрессии указанных маркеров в Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем, в частном случае, вирусом SARS-CoV-2, понимается такое течение данного заболевания, клинические особенности которого удовлетворяют критериям: ЧДД > 30; SpO₂ ≤ 93%; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст. ; снижение уровня сознания, ажитация; изменения при КТ (РГ), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4); лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 балла; нестабильная гемодинамика (АД сист. 90 мм рт. ст. или АД диаст. 60 мм рт. ст. , диурез 20 мл/час).

Под «неблагоприятной реакцией на вакцинирование для профилактики заболевания» в соответствии с настоящим изобретением понимается неадекватный

иммунный ответ, т. е. такой иммунный ответ, который обусловлен или заключается в стимулировании пролиферации CD8⁺ Т-лимфоцитов к предшествующим инфекциям, характеризующихся сниженной авидностью к возбудителю инфекции, вызвавшему заболевание, повышенным уровнем собственного апоптоза и стимулирующей активностью в отношении апоптоза высокоавидных CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Роль феномена антителозависимого усиления инфекции в развитии тяжелого течения заболевания, вызванного вирусной инфекцией

В течение длительного времени известен феномен антителозависимого усиления инфекции, проявляющийся утяжелением течения заболевания у вакцинированных индивидов. Суть этого феномена состоит в сниженной (недостаточной) авидности (способности связываться с антигеном) антител, вырабатываемых на вакцину по сравнению с пулом антител, вырабатываемых при формировании естественного адаптивного иммунного ответа, и, как следствие, не только неспособности их выполнять защитную функцию, но и стимулирование ими расширения спектра поражаемых вирусом типов клеток, включая макрофаги. В результате наблюдается более тяжелое течение заболевания.

Однако данный феномен традиционно ассоциируется с вакцинальными антителами. Для Т-клеточного звена адаптивного иммунного ответа данный феномен не описан. Для COVID-19 и для многих других тяжело протекающих вирусных инфекций феномен антителозависимого усиления инфекции не задокументирован, не изучено его влияние на процесс протекания инфекционного заболевания, и не исследован возможный эффект от предотвращения или нивелирования такого феномена на больных.

В WO 99/42585 описаны композиции, содержащие агент, связывающий рецептор OX40, для усиления антигенспецифического иммунного ответа. Причем для усиления и поддержания иммунного ответа млекопитающего на выбранный антиген предлагается воздействовать на клетки памяти иммунной системы таким образом, чтобы их количество увеличивалось, тем самым усиливая ответ иммунной системы на указанный выбранный антиген.

В соответствии с WO 99/42585 воздействовать на клетки памяти предлагается с помощью агента, связывающего рецептор OX40, который может быть выбран из OX40L и соответствующих антител.

В WO 99/42585 сообщается о том, что взаимодействие рецептора OX40 с CD4⁺Т-клетками, особенно, например, во время или вскоре после праймирования таких клеток антигеном, может приводить к усиленному ответу CD4⁺ Т-клеток на этот

антиген, что приводит к повышенному ответу на этот антиген. Поэтому в WO 99/42585 делается вывод о том, что в результате усиления иммунного ответа посредством использования молекул, которые взаимодействуют с рецептором OX40 во время праймирования Т-клеток, можно заметно повысить устойчивость животного к болезни за счет усиления распознавания Т-клетками антигенов инфекционных агентов.

Однако в WO 99/42585 не исследовались причины тяжелого течения вирусных заболеваний, например, заболевания, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, а также возможности его облегчения, лечения и профилактики.

Ранее было показано, что (см. Chelsea M. Black, Todd D. Armstrong and Elizabeth M. Jaffee *Cancer Immunol Res*; 2 (4); 307–19. 2014 AACR), что у мышей при контакте с опухолевым антигеном в специфичных CD8+ Т-лимфоцитах, характеризующихся сниженной авидностью, инициируется экспрессия белков апоптоза, приводящая к их гибели и наблюдается подавление их функции, и апоптоз низкоавидных Т-лимфоцитов стимулирует апоптоз высокоавидных CD8+ Т-лимфоцитов.

В этом же исследовании показано, что стимуляция низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитов моноклональным антителом - агонистом рецептора OX40 (CD134) блокирует их апоптоз и индуцирует повышение их активности в отношении целевого антигена. При введении экспериментальным животным агониста рецептора OX40 наблюдается снижение уровня апоптоза в низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитах и уровня их смерти. Одновременно наблюдается усиление характерной для активного специфического иммунного ответа экспрессии интерферона-гамма и повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов. Также снижается гибель высокоавидных лимфоцитов. Таким образом на этой модели продемонстрирована возможность коррекции неадекватного иммунного ответа, обусловленного активацией низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитов с помощью активации рецептора OX40 его агонистами.

Однако такая возможность была показана только в отношении опухолевого антигена, но не антигенов, специфичных для вирусов, например, вируса SARS-CoV-2. Также была не известна роль низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитов в развитии тяжелого течения инфекционного заболевания. В частности, не известна роль низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитов, выработанных в ответ на инфицирование коронавирусами, отличными от SARS-CoV-2, в развитии тяжелого течения заболевания при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

Ранее отмечалась выраженная корреляция между низким уровнем лимфоцитов и тяжестью инфекционного процесса при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 (см. Le Bert, N. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z> (2020)). Также в качестве характерной особенности тяжелого течения COVID-19 отмечался крайне низкий уровень лимфоцитов периферической крови, феномен объяснения которому не предложено до сих пор (см. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020;1–6. <https://doi.org/10.1002/cbin.11403>. LETTER OPEN Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2020) 5:33 ; <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>, Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, Weng Z, Yang L, Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086>). В частности, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдался крайне низкий уровень лимфоцитов крови. При этом однозначного пути формирования лимфопении у больных COVID-19 до сих пор не предложено.

Лимфопению наряду с нейтропенией связывали с повышенным риском госпитализации с различными инфекциями и повышенным риском смерти, связанным с инфекциями, среди населения в целом, хотя причинно-следственная связь осталась невыясненной (Marie Warny et al. , Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98, 344 individuals from a prospective Danish population-based study, *PLoS Med.* 2018 Nov; 15 (11): e1002685, doi: 10.1371/journal.pmed.1002685).

Было также известно, что хронические вирусные инфекции могут приводить к истощению CD8⁺ Т-клеток, что отражается в снижении пролиферативной способности, прогрессирующей потере эффекторных функций, высокой и устойчивой экспрессии ингибиторных рецепторов, метаболической дисрегуляции, плохой памяти и плохом гомеостатическом самообновлении, а также запуску различных транскрипционных и эпигенетических программ. Однако из уровня техники не было известно, что истощение CD8⁺ Т-клеток может формироваться в случае вирусных инфекций, нехронического характера, например, при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

Накопление истощенных Т-клеток является одним из ключевых признаков заболевания COVID-19. Феномен истощения Т-клеток памяти проявляется в общей лимфопении. Однако об истощении специфических цитотоксических лимфоцитов в ходе

COVID-19 не сообщалось, хотя функциональное истощение цитотоксических лимфоцитов (CTL) часто коррелирует с прогрессированием заболевания и его тяжестью. Общее количество CTL значительно снижается у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Уровень CTL возвращается к норме после заражения, но со сниженной экспрессией NKG2A, молекулы, ингибирующей блокаду иммунных контрольных точек (Haanen J. B. et al. , NKG2A, a new kid on the immune checkpoint block. Cell. 2018;175:1720–1722. doi: 10. 1016/j. cell. 2018. 11. 048).

Неожиданно автором настоящего изобретения было обнаружено, что сниженная avidность вырабатываемых антител при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 может обуславливать развитие феномена антителозависимого усиления COVID-19 и быть ответственной за тяжелое течение заболевания, вызванного инфекцией вирусом SARS-CoV-2.

Автором настоящего изобретения были получены данные, свидетельствующие о быстрой, наработке антител класса G, опережающей нарастание титра IgM. Эти данные подтверждаются работой Yu H-qiong, Sun B-qing, Fang Z-fu, et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. Eur Respir J 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2020>), где показано, что уровни IgA и IgG были выше у пациентов с тяжелым течением болезни по сравнению с более легким течением. Значимость различий составила для IgA ($P < 0.001$) и IgG ($P < 0.001$). В противоположность, повышению уровней этих иммуноглобулинов при тяжелом течении болезни, не было достоверных различий между сравниваемыми группами по уровню IgM.

Эти данные, как впоследствии выяснил автор настоящего изобретения, свидетельствуют о том, что при тяжелом течении COVID-19 важную роль в формировании особенностей иммунологической реакции на инфекцию играет иммунологическая память к предшествующим коронавирусным инфекциям, т. е. быстрая наработка антител класса G, опережающая нарастание титра IgM, может быть объяснена реакцией иммунитета на предшествующий контакт адаптивной иммунной системы со специфическими антигенами, сходными с антигенами коронавируса SARS-CoV-2.

Автор настоящего изобретения понял, что, поскольку вирус SARS-CoV-2 является новым и отсутствуют вакцины специфические для коронавирусов, источниками антигенов для активации адаптивной иммунной системы могли быть только другие

распространенные в популяции человека коронавирусы (известно 4 типа), имеющие общие с SARS-CoV-2 антигенные детерминанты, т. е. вирусы, имеющие антигенную гомологию с вирусом SARS-CoV-2.

Учитывая, что особенностью этих антигенных детерминант является, с одной стороны, способность индуцировать антителопродуцирующие клетки иммунологической памяти, а с другой, недостаточная авидность этих антител для эффективной элиминации вируса SARS-CoV-2, автор настоящего изобретения неожиданно установил, что именно присутствие у больных COVID-19 Т-клеток иммунологической памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям может обуславливать развитие феномена антителозависимого и Т-клеточно зависимого усиления COVID-19 и может быть ответственным за тяжелое течение заболевания.

Данное открытие, будучи рассмотренным в рамках известных сведений о связи лимфопении с повышенным риском госпитализации с различными инфекциями и повышенным риском смерти, связанным с инфекциями, среди населения в целом, позволило автору данного изобретения прийти к выводу, что процесс, аналогичный тому, который он обнаружил у тяжело болеющих COVID-19 пациентов, имеет место также при тяжелом течении заболеваний, вызванных инфекциями другими возбудителями, при которых CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя. Когда CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для возбудителя, вызвавшего заболевания, происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, что может быть обнаружено, например, при сравнении количества стимулированных и не стимулированных возбудителем или его специфическим антигеном CD8⁺ Т-лимфоцитов, или по обнаружению повышения уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, стимулированными возбудителем или его специфическим антигеном, или стандартным способом оценки авидности антител или CD8⁺ Т-лимфоцитов к представляющему интерес возбудителю инфекции.

Кроме того, изменчивость вирусов, их способность менять хозяев и быстро и эффективно осваивать новые экологические ниши указывает на возможность появления новых вирусов человека, похожих на циркулирующие в настоящее время в человеческой популяции вирусы. Такие новые вирусы, как и коронавирус SARS-CoV-2, могут

способствовать развитию описанного выше феномена у людей с несовершенным иммунитетом.

Описанные выше процессы характерны не только для вирусов, но и для других патогенов.

5 Таким образом, автором настоящего изобретения Т-клетки иммунологической памяти к предшествующим инфекциям были идентифицированы как источники
возможного тяжелого течения инфекционного заболевания, в частности, заболевания,
вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, вирусом гриппа,
вирусом лихорадки Денге, вирусом клещевого энцефалита, вирусом Западного Нила,
10 вирусом геморрагических лихорадок, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ),
вирусом гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом
папилломы предпочтительно человека, вирусом герпеса и другими вирусами, включая
вирусы, изначально неспецифичные для человеческой популяции, а также заболевание,
вызванное другим патогеном, например, патогенной бактерией, паразитическим
15 грибом, плазмодием типа малярийного плазмодия.

Данное открытие легло в основу настоящего изобретения, наиболее важные аспекты которого подробно обсуждаются далее в данном документе.

Диагностические применения

Предрасположенность к тяжелому течению заболевания, вызванному инфекцией

20 Настоящее изобретение полезно для диагностики предрасположенности пациента, инфицированного коронавирусом SARS-CoV-2, к тяжёлому течению заболевания, вызванного указанным инфицированием.

Причем предпочтительно пациентом является млекопитающее, предпочтительно человек, у которого диагностирована вирусная инфекция, например,
25 коронавирусом SARS-CoV-2.

В соответствии с данным аспектом изобретения особо полезным для установления предрасположенности пациента, инфицированного коронавируса SARS-CoV-2, к тяжёлому течению заболевания, вызванного указанным инфицированием, будет применение коронавируса SARS-CoV-2 или по меньшей мере одного антигена,
30 специфичного для коронавируса SARS-CoV-2, и соответствующий способ.

В частности, подверженность тяжёлому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, может быть установлена путем контактирования активированных или неактивированных CD8+ Т-лимфоцитов пациента

с коронавирусом SARS-CoV-2 или по меньшей мере одним антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2, количественной оценки цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, сравнения количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, и получения диагноза о подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, при превышении количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

Для количественной оценки вирусоспецифичных цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы способы количественного определения вирусоспецифичных цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, хорошо известные в данной области техники. При этом в одном из воплощений количество цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, может быть определено как общее количество цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов пациента за вычетом количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

Сравнение количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, может быть осуществлено с помощью хорошо известных специалистам в данной области математическим методам. Например, количество цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, может быть поделено на количество цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, и результат деления может быть сравнен с единицей. При превышении единицы может быть сделано заключение о том, что количество цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, превышает количество цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

В альтернативном воплощении для диагностики предрасположенности пациента, инфицированного коронавируса SARS-CoV-2, к тяжёлому течению заболевания, вызванного указанным инфицированием, может быть использована панель из маркеров дисфункции Т-клеток памяти, а именно, CD279, CD366, CD95, TIGIT, CTLA-4, LAG-3 и/или других маркеров.

CD95 является маркером запрограммированной клеточной гибели.

CD279 (PD-1) является рецептором программируемой клеточной гибели. PD-1 оказывает сильное подавляющее действие на иммунитет. PD-1 экспрессируется на Т-клетках, В-клетках, Т-клетках естественных киллеров, ДК и активированных моноцитах. PD-1 имеет два лиганда: PD-L1 (также известный как B7-H1) и PD-L2 (также известный как B7-DC). PD-1 активируется на поверхности Т-клеток в течение 24 часов после стимуляции возбудителем инфекции, а эффекты лигирования PD-1 можно увидеть в течение нескольких часов. Примечательно, что передача сигналов Т-клеткам через ингибиторный рецептор PD-1 с помощью PD-L1, экспрессируемого на ДК и опухолевых клетках, ослабляет сигналы TCR и ингибирует экспансию Т-клеток, продукцию цитокинов и цитолитическую функцию. Новые исследования демонстрируют, что костимуляторный путь CD28/B7 необходим для эффективной терапии PD-1 у мышей с опухолями и во время хронической вирусной инфекции.

CD366 (Tim-3) является мембранным белком, продуктом гена HAVCR2. TIM-3 конститутивно экспрессируется на клетках врожденного иммунитета, подавляет пролиферацию и эффективную продукцию цитокинов, таких как интерлейкин-2 (IL-2), подавляет противоопухолевый иммунитет, опосредуя истощение Т-клеток. TIM-3 + CD8 + Т-клетки обнаруживают нарушение пути передачи сигналов Stat5 и p38. Блокирование пути TIM-3 усиливает противораковый иммунитет и увеличивает продукцию интерферона-гамма (IFN-γ) в Т-клетках. (Tim-3 expression represents dysfunctional tumor infiltrating T cells in renal cell carcinoma. Cai C, Xu YF, Wu ZJ, Dong Q, Li MY, Olson JC, Rabinowitz YM, Wang LH, Sun YWorld J Urol. 2016 Apr; 34 (4):561-7). В моделях in vitro и in vivo экспрессия CD8 + TIM-3 + Т-клеток коррелировала с экспрессией PD-1 (Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia. Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, Weigel BJ, Hirashima M, Munn DH, Murphy WJ, Azuma M, Anderson AC, Kuchroo VK, Blazar BRBlood. 2011 Apr 28; 117 (17):4501-10). PD-1 и TIM-3-положительные CD8 + Т-клетки вырабатывали меньше IFN-γ, чем TIM-3-отрицательные CD8 + Т-клетки.

Таким образом, экспрессия CD279 и экспрессия CD366 является критическими контрольными точками для истощения Т-клеток, как и несколько других биомаркеров.

CTLA-4 является членом суперсемейства иммуноглобулинов, которое экспрессируется активированными Т-клетками вместе с костимулирующим белком Т-клеток, CD28. Обе молекулы связываются с CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на ДК, но CTLA-4 связывается с большей аффинностью и авидностью, чем CD28. В то время как CD28 передает стимулирующий сигнал, CTLA-4 способен вытеснить CD28 при конкурировании за связывание CD80/CD86, подавляя функции Т-клеток. Следует отметить, что CTLA-4, экспрессируемый на эффекторных Т-клетках, увеличивается только после активации Т-клеточного рецептора (TCR) и CD28-опосредованной активации Т-клеток, чтобы обеспечить последующий контроль иммунитета.

PD-1 и CTLA4 оба экспрессируются на эффекторных Т-клетках и опосредуют истощение при контакте со своими лигандами, PD-L1 и CD80/CD86 соответственно. Антитела к ним блокируют их связывание с лигандом.

Измерение повышенной экспрессии иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 и CTLA-4 LAG-3, TIM-3 и TIGIT на поверхности иммунных клеток может использоваться в качестве прогностической ценности при различных состояниях, таких как хронические вирусные инфекции. (Herrmann M. , Schulte S. , Wildner N. H. , Wittner M. , Brehm T. T. , Ramharter M. , Woost R. , Lohse A. W. , Jacobs T. , Schulze zur Wiesch J. Analysis of Co-Inhibitory Receptor Expression in COVID-19 Infection Compared to Acute Plasmodium Falciparum Malaria: LAG-3 and TIM-3 Correlate with T Cell Activation and Course of Disease. Front. Immunol. 2020;11:1870. doi: 10. 3389/fimmu. 2020. 01870).

CTLA-4 и PD-1 ингибируют активацию Т-клеток посредством различных, но потенциально синергетических механизмов. PD-1 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, но также и на В-клетках и оказывает сильное подавляющее действие на иммунитет, что предполагает его участие в более широком спектре иммунной регуляции, чем CTLA-4, и повышенная экспрессия PD-1 является лучшим маркером, но и другие могут быть использованы для диагностики истощения цитотоксических лимфоцитов (Mol Cell Biol. 2005 Nov; 25 (21): 9543–9553doi: 10. 1128/MCB. 25. 21. 9543-9553. 2005CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms†Richard V. Parry, 1, 2, ‡ Jens M. Chemnitz, 1, 2, ‡ Kenneth A. Frauwirth, 1, 3 Anthony R. Lanfranco, 1, 2 Inbal Braunstein, 1, 2 Sumire V. Kobayashi, 4 Peter S. Linsley, 4 Craig B. Thompson, 1, 3 and James L. Riley1, 2)

PD-1 сильно экспрессируется на Т-клетках ВИЧ-инфицированных индивидиуумов.

Высокая экспрессия иммуносупрессивных рецепторов PD-1 и TIM-3 в Т-клетках селезенки хозяина во время инфекции *T. gondii* связана с ингибированием эффекторной функции Т-клеток и реактивацией опасного для жизни токсоплазматического энцефалита. Параллельно выявлена высокая экспрессия TIGIT (Front Microbiol. 2021; 12: 700892. doi: 10. 3389/fmicb. 2021. 700892, Dynamic Expressions of TIGIT on Splenic T Cells and TIGIT-Mediated Splenic T Cell Dysfunction of Mice With Chronic *Toxoplasma gondii* Infection Haoran Li, 1 Jing Zhang, 1 Changwei Su, 1 Xiaowei Tian, 1 Xuefang Mei, 1 Zhenchao Zhang, 1 Mingyong Wang, 2, * Xiangrui Li, 1, 3, * and Shuai Wang 1).

В качестве иммуносупрессивного рецептора Т-клеточный иммуноглобулин и иммунорецепторный домен ингибиторного мотива на основе тирозина (TIGIT) играют решающую роль в регуляции клеточного иммунитета, опосредованной инфекцией патогена.

TIGIT был связан с истощением CD4 + Т-клеток, CD8 + Т-клеток и NK-клеток как при хронических вирусных инфекциях, так и при злокачественных новообразованиях (Tauriainen J, Scharf L, Frederiksen J, Naji A, Ljunggren H-G, Sönnernborg A, et al. Perturbed CD8+ T cell TIGIT/CD226/PVR axis despite early initiation of antiretroviral treatment in HIV infected individuals. Sci Rep 2017; 7:40354, Chew GM, Fujita T, Webb GM, Burwitz BJ, Wu HL, Reed JS, et al. TIGIT Marks Exhausted T Cells, Correlates with Disease Progression, and Serves as a Target for Immune Restoration in HIV and SIV Infection. PLoS Pathog 2016; 12:e1005349).

PD-1, TIGIT и LAG3 являются маркерами истощения цитотоксических лимфоцитов при вирусных инфекциях и раке (Fromentin R, Bakeman W, Lawani MB, Khoury G, Hartogensis W, DaFonseca S, et al. CD4+ T Cells Expressing PD-1, TIGIT and LAG-3 Contribute to HIV Persistence during ART. PLoS Pathog 2016; 12:e1005761, Josefsson SE, Beiske K, Blaker YN, Førund MS, Holte H, Østenstad B, et al. TIGIT and PD-1 Mark Intratumoral T Cells with Reduced Effector Function in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. Cancer Immunol Res 2019; 7:355–362).

Поэтому маркеры CD95, PD-L1, CD279, CD366, TIGIT, CTLA-4 и LAG3 адекватно отражают состояние истощения Т клеточного звена при инфекции, такой, например, как короновиральная инфекция, и могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Однако наиболее предпочтительно

использовать в соответствии с настоящим изобретением набор из трех маркеров, включающих CD95, CD279 и CD366.

Более конкретно, в соответствии с данным воплощением может быть использован набор для детекции уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, предпочтительно повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, более предпочтительно повышенного уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах, активированных коронавирусом SARS-CoV-2 в образце, полученном у пациента.

Способы измерения уровней экспрессии (такие как уровень транскрипции или уровень трансляции) хорошо известны в данной области и включают, без ограничения указанным, ОТ-ПЦР, количественную ОТ-ПЦР, нозерн-блот, методы гибридизации, такие как, например, использование микрочипов и их комбинаций, включая, без ограничения указанным, гибридизацию ампликонов, полученных с помощью ОТ-ПЦР, секвенирование, такое как, например, секвенирование ДНК следующего поколения (NGS) или RNA-seq (также известное как секвенирование «Whole Transcriptome Shotgun») и т. п., иммуногистохимию, мультиплексные методы (Luminex), вестерн-блот, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), сэндвич-ELISA, мультиплексный ELISA, электрохемилюминесценция (ECL) (Elecys®, Roche Diagnostics), твердофазный иммунофлуоресцентный анализ (ELFA) (например, VIDAS®, Biomérieux), твердофазный иммуноферментный анализ с флуоресцентным усилением (FLISA), иммуноферментный анализ (EIA), радиоиммуноанализ (RIA), проточная цитометрия (FACS), поверхностный плазмонный резонанс (SPR), биослойная интерферометрия (BLI), иммунохроматографический анализ (ICA) (например, NEXUS IB10, Sphingotech) и подходы, основанные на масс-спектрометрии.

Аминокислотные последовательности CD279, CD366 и CD95 (а также других маркеров, обсужденных выше) и кодирующие их нуклеотидные последовательности, которые могут быть использованы для получения инструментов для определения уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена, доступны из различных публичных баз данных, например, из UniProt, EMBL, GenBank, DDBJ.

В соответствии с настоящим изобретением уровень экспрессии CD279, CD366 и CD95 в цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитах пациента определяют с использованием биологического образца, полученного у пациента. Предпочтительно указанный образец представляет собой кровь. Из нее необязательно могут быть выделены моноклеары

для последующего использования в способах детекции и способах диагностики по изобретению. Для этих целей подходят любые известные в данной области техники способы.

Для определения того, повышен ли уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитах пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, уровень экспрессии CD279, CD366 и CD95, детектированный в цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитах в биологическом образце, полученном у пациента, можно сравнить с уровнем экспрессии CD279, CD366 и CD95 в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не контактировавших с возбудителем инфекции или с одним или более пороговыми значениями, определенными с использованием референсных биологических образцов, полученных у здоровых субъектов того же вида, что и пациент. CD8⁺ Т-лимфоциты, не контактировавшие с возбудителем, могут быть получены с использованием биологического образца, полученного у пациента, или биологических образцов здоровых субъектов.

Пороговые значения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно представляют собой уровни экспрессии CD279, CD366 и CD95 в активированных или неактивированных CD8⁺ Т-лимфоцитах из референсных биологических образцов, определенные с помощью того же способа, который используется для определения уровней экспрессии CD279, CD366 и CD95 в цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитах в биологическом образце, полученном у пациента.

Диагностические применения изобретения будут полезны также тогда, когда инфекционный характер заболевания у пациента диагностирован, но возбудитель, вызвавший указанное заболевание, не определен.

В случае, когда возбудитель, вызвавший инфекционное заболевание у пациента, не определен, для диагностики предрасположенности указанного пациента к тяжёлому течению заболевания может быть использована панель из по меньшей мере двух маркеров CD95, PD-L1, CD279, CD366, TIGIT, CTLA-4 и LAG3, в частности, указанная панель может быть представлена в виде набора для детекции уровня экспрессии таких маркеров.

Для диагностики предрасположенности указанного пациента к тяжёлому течению инфекционного заболевания, уровень экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами, полученными у пациента, измеряют с помощью указанного набора и сравнивают с уровнем экспрессии тех же маркеров в CD8⁺ Т-

лимфоцитах, полученных у здоровых субъектов, например, субъектов, не имеющих симптомы вирусного инфекционного заболевания, обнаруженные у указанного пациента, или с уровнем экспрессии тех же маркеров CD8+ Т-лимфоцитами указанного пациента, или с известными уровнями экспрессии CD279, CD366 и CD95 CD8+ Т-лимфоцитами, предпочтительно полученными у здоровых субъектов.

Хотя диагностические применения изобретения подробно обсуждены выше в связи с инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, специалисту в данной области техники будет понятно, что в соответствии с настоящим изобретением может быть диагностирована предрасположенность пациента к тяжелому течению заболевания, вызванному другим возбудителем, а именно, возбудителем, при котором CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8+ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудителем, при котором происходит истощение CD8+ Т-лимфоцитов, или возбудителем, стимулирующим повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8+ Т-лимфоцитами.

Предрасположенность индивида к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого инфекцией

Автор настоящего изобретения установил, что наличие Т-клеток иммунологической памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям может быть ответственным за неблагоприятную реакцию при вакцинации для профилактики заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2.

Соответственно, настоящее изобретение может быть полезно для диагностики предрасположенности индивида к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Особо полезным для такой диагностики будет применение по меньшей мере одного антигена, специфичного для коронавируса SARS-CoV-2, и соответствующий способ.

В частности, предрасположенность к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, в соответствии с настоящим изобретением может быть установлена путем контактирования CD8+ Т-лимфоцитов пациента с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для коронавируса SARS-CoV-2, количественной оценке

цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, сравнения количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, и обнаружение предрасположенности пациента к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

Неблагоприятной реакцией может быть такой иммунный ответ, который обусловлен или заключается в стимулировании пролиферации у этого пациента CD8⁺ Т-лимфоцитов к предшествующим коронавирусам, характеризующимся сниженной авидностью к коронавирусу SARS-CoV-2, повышенным уровнем собственного апоптоза и стимулирующей активностью в отношении апоптоза высокоавидных CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Для количественной оценки вирусоспецифичных цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов в соответствии с данным воплощением изобретения также могут быть использованы способы количественного определения вирусоспецифичных цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, хорошо известные в данной области техники. При этом в одном из воплощений количество цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, может быть определено как общее количество цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов пациента за вычетом количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

В соответствии с данным воплощением настоящего изобретения сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, также может быть осуществлено с помощью хорошо известных специалистам в данной области математическим методам. Например, количество цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, может быть

поделено на количество цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2, и результат деления может быть сравнен с единицей. При превышении единицы может быть сделано заключение о том, что количество цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусам, отличным от коронавируса SARS-CoV-2, превышает количество цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к коронавирусу SARS-CoV-2.

При этом, в соответствии с данным воплощением настоящего изобретения пациентом является млекопитающее, предпочтительно человек, который нуждается в вакцинировании для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2. Предпочтительно, указанный человек не инфицирован коронавирусом SARS-CoV-2.

Также в соответствии с данным воплощением изобретения неблагоприятная реакция на вакцинирование может быть обнаружена у субъекта по повышенному уровню маркеров истощения Т-клеточного звена. Причем могут быть использованы средства и методы, подробно описанные в предыдущем разделе данного документа в связи с диагностикой предрасположенности к тяжелому течению инфекционного заболевания.

Хотя применение изобретения для определения неблагоприятной реакции на вакцинирование подробно обсуждены выше в связи с инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, специалисту в данной области техники будет понятно, что в соответствии с настоящим изобретением может быть диагностирована предрасположенность пациента к неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого другим возбудителем. Таким другим вирусом может быть любой возбудитель, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудитель, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудитель, стимулирующий повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами.

Терапевтические применения

Автором настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что лимфопения у больных COVID-19, ассоциированная с тяжелым течением заболевания, также является следствием существования в современной популяции больных COVID-

19 Т-клеток иммунологической памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям.

В результате этого автор настоящего изобретения установил, что при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, особенно, при тяжелом течении заболевания, вызванного таким инфицированием, будет полезно стимулировать низкоавидные CD8+ Т-лимфоциты и индуцировать повышение их активности в отношении целевого антигена, а также снижать уровень апоптоза в низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитах и уровень их смерти, и аналогичные действия будут полезны при других инфекциях, в частности, инфекциях, при которых CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8+ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или инфекциях, при которых происходит истощение CD8+ Т-лимфоцитов, или инфекциях, стимулирующих повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8+ Т-лимфоцитами, например, при инфекциях, вызванных вирусом гриппа, вирусом лихорадки Денге, вирусом клещевого энцефалита, вирусом Западного Нила, вирусом геморрагической лихорадки, ВИЧ, HIV любого из классов А, В и С, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом папилломы предпочтительно человека, вирусом герпеса, патогенными бактериями и плазмодиями, а также паразитическими грибами.

Автор настоящего изобретения также установил, что стимулирование низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитов и индуцирование повышения их активности в отношении целевого антигена, а также снижение уровень апоптоза в низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитах и уровень их смерти возможно достичь при введении инфицированному пациенту, особенно, если у него наблюдается тяжелое течение заболевания, средства, позволяющего стимулировать низкоавидные CD8+ Т-лимфоциты и индуцировать повышение их активности в отношении антигена, специфичного для возбудителя инфекции, а также снизить уровень апоптоза и уровень смерти в низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитах.

В качестве такого средства, как неожиданно было обнаружено автором настоящего изобретения, может быть использован агонист/блокатор рецептора OX40, поскольку при введении данного агониста/блокатора, например, больным COVID-19 могут быть стимулированы низкоавидные CD8+ Т-лимфоциты и индуцировано повышение их активности в отношении антигенов SARS-CoV-2 при снижении уровня апоптоза в низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитах и уровня их смерти, а также обеспечено

усиление характерной для активного специфического иммунного ответа экспрессии интерферона-гамма и повышение миграции указанных низкоавидных лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т. е. вирусу SARS-CoV-2. Также при введении агониста/блокатора рецептора OX40 больным COVID-19 может быть снижена гибель высокоавидных лимфоцитов.

Таким образом, автором настоящего изобретения было продемонстрировано, что у больных COVID-19, особенно, при тяжелом течении заболевания, вызванного инфицированием вирусом SARS-CoV-2, в том числе, при лимфопении, с помощью агонистов/блокаторов рецептора OX40 может быть осуществлена коррекция неадекватного иммунного ответа, обусловленного активацией пролиферации низкоавидных CD8+ Т-лимфоцитов, и восстановлена генерация адекватного иммунного ответа у указанных больных. В частности, при осуществлении воздействия на сигнальный путь рецептора OX40 CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям, при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2, могут быть стимулированы, и может быть индуцировано повышение их активности в отношении антигенов SARS-CoV-2 при снижении уровня их апоптоза и их смерти, а также к усилению характерной для активного специфического иммунного ответа экспрессии интерферона-гамма и повышения миграции лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т. е. к клеткам, пораженным вирусом SARS-CoV-2.

Соответственно, автором настоящего изобретения было обнаружено, что с помощью агонистов/блокаторов рецептора OX40 может быть осуществлено лечение, облегчение или профилактика тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием вирусом SARS-CoV-2, и, соответственно, профилактика лимфопении при тяжелом течении заболевания, вызванного инфицированием вирусом SARS-CoV-2, за счет блокирования процесса, при котором CD8+ Т-лимфоциты памяти к предшествующим коронавирусным инфекциям активируются быстрее, чем начинают набавываться CD8+ Т-лимфоциты специфические для этого вируса, запускают собственный апоптоз и апоптоз набавываемых специфических CD8+ Т-лимфоцитов, приводящий к формированию лимфопении и недостаточной иммунной реакции на коронавирус SARS-CoV-2.

Особо полезным для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, может быть осуществление способа воздействия на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным

инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2.

5 Указанный способ заключается во введении индивиду лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, в терапевтически эффективном количестве.

10 Под индивидом, которому в соответствии с настоящим изобретением предлагается вводить лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, здесь и далее понимается млекопитающее, инфицированное коронавирусом SARS-CoV-2.

15 Предпочтительно указанным млекопитающим, инфицированным коронавирусом SARS-CoV-2, является человек, причем более предпочтительно этот человек либо имел предшествовавшие инфекции коронавирусом, не являющимся коронавирусом SARS-CoV-2, либо у него детектированы CD8⁺ Т-лимфоциты памяти или антитела к коронавирусам, не являющимся коронавирусом SARS-CoV-2, либо у этого человека диагностирована подверженность к тяжелому течению, заболевания, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2, например, в соответствии с описанным выше

20 способом по изобретению, либо человек имеет лимфопению и/или находится в тяжелом состоянии вследствие инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2, и/или имеет неадекватный иммунный ответ на инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2, обусловленный активацией низкоавидных CD8⁺ Т-лимфоцитов, где под указанным неадекватным иммунным ответом понимается такой иммунный ответ, который

25 обусловлен или заключается в стимулировании пролиферации у этого индивида CD8⁺ Т-лимфоцитов к предшествующим коронавирусам, характеризующимся сниженной авидностью к коронавирусу SARS-CoV-2, повышенным уровнем собственного апоптоза и стимулирующей активностью в отношении апоптоза высокоавидных CD8⁺ Т-лимфоцитов.

30 В качестве лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании

его коронавирусом SARS-CoV-2, применяют агонист/блокатор рецептора OX40 или лекарственное средство, содержащее такой агонист/блокатор.

Соответственно, понятие «лекарственное средство, воздействующее на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции
5 коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2» в данном документе используется как по отношению к по меньшей мере одному агонисту/блокатору рецептора OX40, так и по отношению к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один такой агонист/блокатор рецептора OX40, необязательно с другим терапевтическим средством,
10 лекарственной форме, содержащей указанную композицию или указанный агонист/блокатор рецептора OX40.

Причем, указанный агонист/блокатор рецептора OX40, указанная композиция или указанная лекарственная форма могут содержаться в наборе или комплекте, которые предпочтительно являются наборами и комплектами, подходящими для использования
15 в медицине, т. е. наборами и комплектами, произведенными с учетом требований, предъявляемых к изготовлению продуктов и изделий, предназначенных для медицинского использования.

Набор или комплект в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере один агонист/блокатор рецептора OX40, а также
20 инструкцию, предписывающую применение содержащегося в наборе агониста/блокатора рецептора OX40 так, как подробно обсуждается в данном документе, например, для воздействия на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-
25 CoV-2, а также для осуществления способов и применений, предусматривающих такое воздействие, например, для осуществления способов и применений по изобретению для облечения, лечения или профилактики тяжёлого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Такой набор или комплект необязательно может содержать дополнительно
30 другое лекарственное средство для лечения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, а также устройство для введения и/или хранения

агониста/блокатора рецептора OX40 и/или указанного другого лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения агонист/блокатор рецептора OX40 или содержащая его фармацевтическая композиция в наборе или
5 комплекте находятся внутри устройства для хранения и/или введения агониста/блокатора рецептора OX40 или содержащей его фармацевтической композиции.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения такое устройство представляет собой преднаполненный шприц.

10 В качестве агониста/блокатора рецептора OX40 может быть использована любая молекула, обладающая активностью агониста/блокатора рецептора OX40. Способы получения и/или скрининга таких молекул хорошо известны в данной области техники.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения в качестве такой молекулы используют моноклональное или поликлональное антитело, являющееся
15 агонистом/блокатором рецептора OX40, природный или искусственный лиганд рецептора OX40 - OX40L.

Различные моноклональные и поликлональные антитела, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением раскрыты, например, в WO 99/42585, 26. 08. 1999; WO2009079335A1, 25. 06. 2009; Rationale for anti-OX40 cancer
20 immunotherapy. Aspeslagh S, Postel-Vinay S, Rusakiewicz S, Soria JC, Zitvogel L, Marabelle A. Eur J Cancer. 2016 Jan;52:50-66. doi: 10. 1016/j. ejca. 2015. 08. 021. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26645943 Review; OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. Curti BD, Kovacsovics-Bankowski M, Morris N, Walker E, Chisholm L, Floyd K, Walker J, Gonzalez I, Meeuwsen T, Fox BA, Moudgil T, Miller W, Haley D, Coffey T, Fisher
25 B, Delanty-Miller L, Rymarchyk N, Kelly T, Crocenzi T, Bernstein E, Sanborn R, Urba WJ, Weinberg AD. Cancer Res. 2013 Dec 15;73 (24):7189-7198. doi: 10. 1158/0008-5472. CAN-12-4174. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24177180 Free PMC article. Clinical Trial; Administration of low-dose combination anti-CTLA4, anti-CD137, and anti-OX40 into murine tumor or proximal to the tumor draining lymph node induces systemic tumor regression. Hebb JPO, Mosley AR, Vences-Catalán F, Rajasekaran N, Rosén A, Ellmark P, Felsher DW. Cancer
30 Immunol Immunother. 2018 Jan;67 (1):47-60. doi: 10. 1007/s00262-017-2059-y. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28905118 Free PMC article; GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. Guttman-Yassky E, Pavel AB,

- Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, Peng X, Wen HC, Govas P, Gudi G, Ca V, Fang H, Salhi Y, Back J, Reddy V, Bissonnette R, Maari C, Grossman F, Wolff G. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;144 (2):482-493. e7. doi: 10. 1016/j. jaci. 2018. 11. 053. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30738171 Free article. Clinical Trial; Ligand-Blocking and Membrane-Proximal Domain
- 5 Targeting Anti-OX40 Antibodies Mediate Potent T Cell-Stimulatory and Anti-Tumor Activity. Zhang P, Tu GH, Wei J, Santiago P, Larrabee LR, Liao-Chan S, Mistry T, Chu ML, Sai T, Lindquist K, Long H, Chaparro-Riggers J, Salek-Ardakani S, Yeung YA. *Cell Rep*. 2019 Jun 11;27 (11):3117-3123. e5. doi: 10. 1016/j. celrep. 2019. 05. 027. PMID: 31189099 Free article; PLGA-nanoparticle mediated delivery of anti-OX40 monoclonal antibody enhances anti-tumor
- 10 cytotoxic T cell responses. Chen M, Ouyang H, Zhou S, Li J, Ye Y. *Cell Immunol*. 2014 Feb;287 (2):91-9. doi: 10. 1016/j. cellimm. 2014. 01. 003. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24487032; Depleting tumor-specific Tregs at a single site eradicates disseminated tumors. Marabelle A, Kohrt H, Sagiv-Barfi I, Ajami B, Axtell RC, Zhou G, Rajapaksa R, Green MR, Torchia J, Brody J, Luong R, Rosenblum MD, Steinman L, Levitsky HI, Tse V, Levy R. *J Clin Invest*. 2013
- 15 Jun;123 (6):2447-63. doi: 10. 1172/JCI64859. PMID: 23728179 Free PMC article; Phase I randomized study of KHK4083, an anti-OX40 monoclonal antibody, in patients with mild to moderate plaque psoriasis. Papp KA, Gooderham MJ, Girard G, Raman M, Strout V. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31 (8):1324-1332. doi: 10. 1111/jdv. 14313. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28556418 Free PMC article. Clinical Trial; Biomarkers for immunostimulatory
- 20 monoclonal antibodies in combination strategies for melanoma and other tumor types. Ascierto PA, Kalos M, Schaer DA, Callahan MK, Wolchok JD. *Clin Cancer Res*. 2013 Mar 1;19 (5):1009-20. doi: 10. 1158/1078-0432. CCR-12-2982. PMID: 23460532 Free article; OX40 expression enhances the prognostic significance of CD8 positive lymphocyte infiltration in colorectal cancer. Weixler B, Cremonesi E, Sorge R, Muraro MG, Delko T, Nebiker CA, Däster S, Governa V, Amicarella F, Soysal SD, Kettelhack C, von Holzen UW, Eppenberger-Castori S, Spagnoli GC, Oertli D, Iezzi G, Terracciano L, Tornillo L, Sconocchia G, Droeser RA. *Oncotarget*. 2015 Nov 10;6 (35):37588-99. doi: 10. 18632/oncotarget. 5940. PMID: 26439988 Free PMC article.

Более предпочтительно в соответствии с настоящим изобретением в качестве

30 агониста/блокатора рецептора OX40 применяют антитело, являющееся агонистом/блокатором рецептора OX40.

Более предпочтительно в соответствии с настоящим изобретением в качестве агониста/блокатора рецептора OX40 применяют антитело, разработанное компанией

Пфайзер и известное как антитело PF-04518600 или PF-8600 (Abstract 1053PD: A First-in-Human (FIH) Study of PF-04518600 (PF-8600) OX40 Agonist in Adult Patients (pts) With Select Advanced Malignancies. Diab, A. 2016 European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress. http://www.pfizer.com/files/news/esmo/Pfizer_Oncology_Data_Presentations_at_ESMO_2016.pdf. Accessed February 27, 2017; Study of OX40 Agonist PF-04518600 Alone and in Combination With 4-1BB Agonist PF-05082566. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02315066?term=PF-04518600&rank=1>. Accessed February 27, 2017; Pfizer to Collaborate with National Cancer Institute to Study Three Immunotherapy Agents Targeting Multiple Cancers. November 14, 2016. [http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_to_collaborate_with_national_cancer_institute_to_study_three](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_to_collaborate_with_national_cancer_institute_to_study_three_immunotherapy_agents_targeting_multiple_cancers) immunotherapy_agents targeting_multiple_cancers. Accessed February 27, 2017).

Это антитело находится на разных стадиях клинических исследований для лечения онкологических заболеваний (02 Oct 2019 Phase-I/II clinical trials in Squamous cell cancer (Combination therapy, Late-stage disease, Metastatic disease, Second-line therapy or greater) in USA, Australia, France, Canada, Canada, Japan, Poland, Taiwan, United Kingdom (IV) (NCT02554812), 17 Jul 2019 Phase-II clinical trials in Breast cancer (Combination therapy, Second-line therapy or greater, Inoperable/Unresectable, Recurrent) in USA (IV) (NCT03971409), 06 Jun 2019 Array BioPharma in collaboration with Pfizer plans a phase II trial for Breast cancer (Combination therapy, Metastatic disease, Inoperable/Unresectable) in USA (IV) (NCT03971409) <https://adis.springer.com/drugs/800041802>).

Однако это антитело не использовалось и не предлагалось к использованию для лечения COVID-19.

Специалисту в данной области также будет понятно, что вместо антитела, являющегося агонистом/блокатором рецептора OX40, в соответствии настоящим изобретением может быть использован его антигенсвязывающий фрагмент.

Термин «антигенсвязывающий фрагмент антитела» относится к фрагменту, который, по меньшей мере, обладает антигенсвязывающей способностью и представляет собой Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv или подобный им фрагмент.

Fab относится к структуре, включающей переменную область каждой из тяжелой цепи и легкой цепи, константную область легкой цепи и первый константный

домен (CH1) тяжелой цепи, каждый из которых имеет один антиген-связывающий сайт.

Fab' отличается от Fab тем, что он дополнительно включает шарнирную область, включающую по меньшей мере один остаток цистеина на С-конце домена CH1 тяжелой цепи.

5 F(ab')₂ создается дисульфидной связью между остатками цистеина в шарнирной области Fab'.

Fv представляет собой минимальный фрагмент антитела, имеющий только переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, рекомбинантная технология получения Fv раскрыта в международных публикациях
10 PCT, таких как WO 88/10649, WO 88/106630, WO 88/07085, WO 88/07086 и WO 88/09344.

Двухцепочечный Fv представляет собой фрагмент, в котором переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи связаны нековалентной связью, а одноцепочечный Fv (scFv) представляет собой фрагмент, в котором
15 переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи обычно связаны ковалентной связью через пептидный линкер между ними или непосредственно связаны на С-конце, образуя димерообразную структуру, такую как двухцепочечный Fv.

Такие фрагменты антител могут быть получены с применением протеаз (например, Fab может быть получен путем рестрикционного расщепления всего антитела папаином, а фрагмент F(ab')₂ может быть получен путем рестрикционного расщепления
20 всего антитела пепсином) или способом рекомбинантных ДНК.

В одном из воплощений настоящего изобретения константная область тяжелой цепи антитела может быть выбрана из изотипов гамма (γ), мю (μ), альфа (α), дельта (δ) и
25 эпсилон (ε). Например, константной областью может быть гамма 1 (IgG1), гамма 3 (IgG3) или гамма 4 (IgG4). Константная область легкой цепи может представлять собой каппу или лямбду.

В качестве природных или искусственных лигандов рецептора OX40 - OX40L для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы, например, лиганды рецептора OX40 - OX40L, раскрытые в Short-Term Local Expression of a PD-L1 Blocking Antibody from a Self-Replicating RNA Vector Induces Potent Antitumor
30 Responses. Ballesteros-Briones MC, Martisova E, Casales E, Silva-Pilipich N, Buñuales M, Galindo J, Mancheño U, Gorraiz M, Lasarte JJ, Kochan G, Escors D, Sanchez-Paulete AR, Melero I, Prieto J, Hernandez-Alcoceba R, Hervás-Stubbs S, Smerdou C. Mol Ther. 2019 Nov 6;27 (11):1892-1905. doi: 10. 1016/j. ymthe. 2019. 09. 016. Epub 2019 Sep 16. PMID:

- 31563534; Regulation of T cell activation in vitro and in vivo by targeting the OX40-OX40 ligand interaction: amelioration of ongoing inflammatory bowel disease with an OX40-IgG fusion protein, but not with an OX40 ligand-IgG fusion protein. Higgins LM, McDonald SA, Whittle N, Crockett N, Shields JG, MacDonald TT. *J Immunol.* 1999 Jan 1;162 (1):486-93. PMID: 9886424 Free article; Anti-CD73 and anti-OX40 immunotherapy coupled with a novel biocompatible enzyme prodrug system for the treatment of recurrent, metastatic ovarian cancer. Virani NA, Thavathiru E, McKernan P, Moore K, Benbrook DM, Harrison RG. *Cancer Lett.* 2018 Jul 1;425:174-182. doi: 10. 1016/j. canlet. 2018. 03. 027. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29574275; Blockade of OX40/OX40 ligand to decrease cytokine messenger RNA expression in acute renal allograft rejection in vitro. Wang YL, Li G, Fu YX, Wang H, Shen ZY. *Transplant Proc.* 2013 Jul-Aug;45 (6):2565-8. doi: 10. 1016/j. transproceed. 2013. 03. 038. PMID: 23953582; IL-15 controls T cell functions through its influence on CD30 and OX40 antigens in Celiac Disease. Periolo N, Guillén L, Arruvito ML, Alegre NS, Niveloni SI, Hwang JH, Bai JC, Cherňavsky AC. *Cytokine.* 2014 May;67 (1):44-51. doi: 10. 1016/j. cyto. 2014. 01. 004. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24680481; Requirements for the functional expression of OX40 ligand on human activated CD4+ and CD8+ T cells. Kondo K, Okuma K, Tanaka R, Zhang LF, Kodama A, Takahashi Y, Yamamoto N, Ansari AA, Tanaka Y. *Hum Immunol.* 2007 Jul;68 (7):563-71. doi: 10. 1016/j. humimm. 2007. 03. 012. Epub 2007 Apr 13. PMID: 17584577; Molecular transfer of CD40 and OX40 ligands to leukemic human B cells induces expansion of autologous tumor-reactive cytotoxic T lymphocytes. Biagi E, Dotti G, Yvon E, Lee E, Pule M, Vigouroux S, Gottschalk S, Popat U, Rousseau R, Brenner M. *Blood.* 2005 Mar 15;105 (6):2436-42. doi: 10. 1182/blood-2004-07-2556. Epub 2004 Nov 9. PMID: 15536147; Fc-mOX40L fusion protein produces complete remission and enhanced survival in 2 murine tumor models. Sadun RE, Hsu WE, Zhang N, Nien YC, Bergfeld SA, Sabzevari H, Lutsiak ME, Khawli L, Hu P, Epstein AL. *J Immunother.* 2008 Apr;31 (3):235-45. doi: 10. 1097/CJI. 0b013e31816a88e0. PMID: 18317364.

Агонист/блокатор рецептора OX40 в соответствии с настоящим изобретением может вводиться как отдельно, так и совместно с другими средствами для лечения тяжелого течения COVID-19, которые необязательно могут быть другими агонистами/блокаторами рецептора OX40 или обладать иной биологической активностью, полезной для лечения COVID-19, например, это могут быть лекарственные средства для стандартного лечения данной инфекции. Также агонист/блокатор рецептора OX40 в соответствии с настоящим изобретением можно вводить с по меньшей

мере одним ингибитором/стимулятором контрольной точки иммунитета или совместно со средствами из стандартной терапии.

Например, антитело PF-8600 в соответствии с настоящим изобретением может вводиться как отдельно, так и совместно с другими моноклональными антителами, 5 испытываемыми для лечения тяжелого течения COVID-19, которые необязательно могут быть агонистами/блокаторами рецептора OX40 или обладать иной биологической активностью, полезной для лечения COVID-19.

Предпочтительно в соответствии с настоящим изобретением антитело PF-8600 может вводиться совместно с утомилумабом (PF-05082566), агонистическим 10 моноклональным антителом к рецептору суперсемейства фактора некроза опухолей 4-1BB, поскольку оба рецептора играют ключевую роль в выживании, пролиферации и активации Т-клеток, что может быть полезно для лечения COVID-19. Комбинация антитела PF-8600 и утомилумаба испытывается в настоящее время для лечения больных с онкологическими заболеваниями.

15 В целом и общем в соответствии с настоящим изобретением при совместном использовании агониста/блокатора рецептора OX40 с по меньшей мере одним другим средством для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения COVID-19 агонист /блокатор рецептора OX40 и по меньшей мере одно другое средство для лечения тяжелого течения COVID-19 вводят либо последовательно, либо одновременно.

20 Например, антитело PF-8600 в соответствии с настоящим изобретением может вводиться в комбинации с антителом PF-05082566, так, как описано в WO2017130076A1, 03. 08. 2017.

При одновременном введении указанные антитела могут быть введены 25 посредством одной и той же фармацевтической композиции, содержащей указанные антитела.

Для осуществления настоящего изобретения лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS- 30 CoV-2, может быть введено индивиду любым подходящим способом ведения лекарственного средства, известным в данной области техники.

В определенных воплощениях настоящего изобретения лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям,

предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, может быть введено индивиду любым подходящим энтеральным или парентеральным путем введения.

5 Под энтеральным путем введения в соответствии с настоящим изобретением понимается введение через любую часть желудочно-кишечного тракта. Примеры энтеральных путей включают пероральный, слизистый, буккальный и ректальный путь или внутрижелудочный путь.

10 Под парентеральным путем введения понимается введение, отличное от энтерального. Примеры парентеральных путей введения включают внутрилёгочное, внутривенное, внутримышечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, внутрипузырное, внутриартериальное, интратекальное, внутриглазное, внутрисердечное, транстрахеальное, внутрисуставное, субарахноидальное, интраспинальное, эпидуральное, внутригрудинное и подкожное введение.

15 Подходящий путь и подходящий способ введения могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, таких как конкретное лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-
20 CoV-2, желаемая скорость абсорбции, конкретные используемые композиция и лекарственная форма, состояние индивида, и могут быть легко выбраны специалистом в данной области.

 Специалистам в данной области техники хорошо известна не только методика каждого из указанных способов введения лекарственного средства, но и подходящие для
25 таких способов введения лекарственные формы и композиции, а также способы их получения.

 Для обеспечения лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при
30 инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, в лекарственной форме, подходящей для выбранного способа введения, указанное лекарственное средство предварительно может быть обеспечено в виде подходящей фармацевтической композиции, например, путем смешивания активного начала, т. е. агониста/блокатора рецептора OX40, с

соответствующими фармацевтически приемлемыми веществами для приготовления фармацевтических композиций.

Качественный и количественный состав фармацевтической композиции, представляющей собой лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, и способы приготовления таких композиций зависят не только от выбранного способа введения, но и от ряда других параметров, включая, без ограничения указанным, физико-химические и фармацевтические свойства активного начала, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, тяжесть заболевания, режим введения и дозировка.

Фармацевтическая композиция для использования в соответствии с настоящим изобретением может принимать любую из ряда различных лекарственных форм, которые можно применять для лечения человека или животного. Так, например, она может быть в форме порошка, концентрата, раствора, таблетки, капсулы, мази, крема, геля, аэрозоля, спрея, трансдермального пластыря, суспензии.

Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой любое известное соединение или комбинацию известных соединений, которые известны специалистам в данной области техники как полезные при изготовлении фармацевтических композиций. Носитель может представлять собой связующее, покрытие, разрыхлитель, наполнитель или разбавитель, консервант (например, антиоксидант, антибактериальный или противогрибковый агент), подсластитель, агент, замедляющий абсорбцию, смачивающий агент, эмульгирующий агент, буфер и т. п. Примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.), декстрозу, растительные масла (такие как оливковое масло), физиологический раствор, буфер, забуференный физиологический раствор и изотонические агенты, такие как сахара, многоатомные спирты, сорбит и хлорид натрия.

Следует понимать, что носитель фармацевтической композиции должен быть переносимым индивидом, у которого её применяют.

В одном воплощении настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым, и фармацевтическая композиция может быть выполнена

в твердой форме. Примеры твердых лекарственных форм включают таблетку, пилюлю, капсулу, микрокапсулу и порошок.

В другом воплощении настоящего изобретения фармацевтически приемлемый носитель может быть жидкостью, и фармацевтическая композиция может быть представлена в форме раствора, суспензии, эмульсии, микроэмульсии, липосом, дисперсии или иной жидкой форме, известной специалисту в данной области техники.

Жидкие фармацевтические композиции по изобретению, которые представляют собой стерильные растворы или суспензии, можно применять, например, с помощью внутримышечной, интратекальной, эпидуральной, интраперитонеальной, внутривенной и подкожной инъекции.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде стерильной твердой композиции, которую можно растворять или суспендировать перед введением с использованием стерильной воды, физиологического раствора или другой подходящей стерильной среды для инъекций.

Стерильные растворы можно приготовить путем включения агониста/блокатора рецептора OX40, например, такого как антитело, в необходимом количестве в соответствующий носитель с последующей стерилизационной микрофильтрацией. Обычно дисперсии готовят путем включения антитела в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие носители. В случае стерильных порошков для приготовления стерильной жидкости способы приготовления включают вакуумную сушку и лиофилизацию.

Относительное количество агониста/блокатора рецептора OX40, включенного в фармацевтическую композицию в качестве активного начала в соответствии с настоящим изобретением, будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, таких как конкретная молекула, используемая в качестве агониста/блокатора рецептора OX40, используемые носители, лекарственная форма и желаемая динамика высвобождения.

Количество агониста/блокатора рецептора OX40 в лекарственной форме для введения разовой дозы должно быть таким, чтобы оказывать терапевтический эффект, а именно, обеспечивать лечение или профилактику неблагоприятной реакции на вакцинирование в соответствии с настоящим изобретением или обеспечивать лечение или профилактику тяжелого течения инфекционного заболевания в соответствии с настоящим изобретением.

При этом терапевтически эффективное количество агониста/блокатора рецептора OX40 зависит не только от указанного желаемого терапевтического эффекта, но и определяется в зависимости от ряда параметров, включая величину агностической активности вещества, используемого в качестве агониста/блокатора рецептора OX40, возраста и пола индивида, тяжести заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов, которые в данной области техники принято учитывать при определении терапевтически эффективной дозы лекарственного средства.

Когда агонист/блокатор рецептора OX40 представляет собой антитело PF-8600, его в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно вводят каждые две недели в дозе, выбранной из группы, состоящей из 0, 01 мг/кг, 0, 03 мг/кг, 0, 1 мг/кг, 0, 3 мг/кг, 1 мг/кг, 1, 5 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг, что соответствует дозировкам и режимам, предлагаемым для использования при лечении рака с помощью указанного антитела. Также могут быть использованы другие известные режимы и дозировки этого антитела, подходящие для лечения рака, поскольку они в полной мере являются безопасными и эффективными для применения в соответствии с настоящим изобретением.

Обычно количество агониста/блокатора рецептора OX40 в лекарственной форме будет находиться в диапазоне от примерно 0, 01 процента до примерно 99 процентов, от примерно 0, 1 процента до примерно 70 процентов или от примерно 1 процента до примерно 30 процентов по отношению к общей массе лекарственной формы.

В дополнение к агонисту/блокатору рецептора OX40 в фармацевтическую композицию по изобретению могут быть включены одно или несколько дополнительных терапевтических средств для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, которые необязательно могут быть другими агонистами/блокаторами рецептора OX40 или обладать иной биологической активностью, полезной для лечения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Например, фармацевтическая композиция по изобретению, содержащая антитело PF-8600, может дополнительно включать по меньшей мере одно другое моноклональное антитело, испытываемое для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, которое необязательно может быть агонистом /блокатором рецептора OX40 или обладать иной биологической активностью,

полезной для лечения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2.

Предпочтительно в соответствии с настоящим изобретением фармацевтическая композиция по изобретению, содержащая антитело PF-8600, дополнительно содержит
5 утомилумаб (PF-05082566).

Подходящее количество дополнительного терапевтического средства для включения в композицию по изобретению может быть легко выбрано специалистом в данной области и будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, таких как конкретное используемое дополнительное терапевтическое средство, конкретные
10 используемые носители, выбранная лекарственная форма и желаемая динамика высвобождения.

Количество дополнительного терапевтического средства, включенного в лекарственную форму для введения разовой дозы, обычно будет таким количеством, которое оказывает терапевтический эффект, как он определен в данном документе.

15 Лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, как оно определено выше в данном документе, т. е. представляющее собой или содержащее агонист/блокатор рецептора OX40, в
20 соответствии со способом воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, как он определен выше в данном документе, может быть применено для облегчения, лечения или профилактики неблагоприятной реакции на вакцинирование против COVID-19 или тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-
25 CoV-2, у этого индивида или для получения или производства медикамента для облегчения, лечения или профилактики неблагоприятной реакции на вакцинирование против COVID-19 или тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2. Причем указанный медикамент может быть получен или произведен с учетом приведенных выше в данном документе руководств по получению
30 фармацевтических композиций и лекарственных форм, содержащих агонист/блокатор рецептора OX40, а также с использованием известных в данной области техники способов получения фармацевтических композиций и лекарственных форм.

В одном из предпочтительных воплощений настоящего изобретения таким лекарственным средством является антитело PF-8600, или его антигенсвязывающий фрагмент, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, поскольку, как установлено авторами настоящего изобретения, антитело PF-8600 может оказывать определенное выше в данном документе воздействие на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2.

Соответственно, антитело PF-8600, или его антигенсвязывающий фрагмент, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является одним из наиболее предпочтительных средств для применения для воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, как оно определено в данном документе выше.

Хотя различные аспекты осуществления настоящего изобретения продемонстрированы на примере применения моноклонального антитела PF-04518600, с учетом раскрытых в настоящем документе сведений специалисту будет понятно, что в качестве агонистов/блокаторов рецептора OX40 для лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием вирусом SARS-CoV-2, могут быть использованы другие естественные или искусственные (например, рекомбинантные) агонисты/блокаторы рецептора OX40.

Использование настоящего изобретения особенно полезно у пациентов с неадекватным иммунным ответом на инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2, определенным выше в данном документе, для генерации адекватного иммунного ответа, где под генерацией адекватного иммунного ответа в соответствии с настоящим изобретением понимают по меньшей мере одно из следующего:

- стимуляцию CD8⁺ Т-лимфоцитов памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, и повышение их активности в отношении антигенов SARS-CoV-2;

- снижение уровня апоптоза этих лимфоцитов;

- снижение уровня смерти этих лимфоцитов;
- индукцию повышения активности этих лимфоцитов в отношении антигенов SARS-CoV-2;
- повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т. е. к тканям пораженным вирусом SARS-CoV-2;
- снижение способности этих лимфоцитов активировать апоптоз в высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитах;
- снижение способности этих лимфоцитов инициировать гибель высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитов;
- стимулирование разрушения клеток, пораженных вирусом SARS-CoV-2;
- повышение эффективности элиминации вируса SARS-CoV-2.

В этом воплощении настоящего изобретения индивиду, как он определен выше в данном документе, в соответствии со способом или применением по изобретению, направленными на коррекцию неадекватного ответа и генерацию адекватного ответа у пациентов с неадекватным иммунным ответом на инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2, может быть введено эффективное количество лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, как оно определено выше в данном документе, т. е. представляющее собой или содержащее агонист/блокатор рецептора OX40, как он определен выше в данном документе.

Указанное эффективное количество должно быть достаточным для коррекции неадекватного иммунного ответа на инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2 и для генерации адекватного иммунного ответа, как определено в данном документе выше.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения указанное эффективное количество соответствует эффективному количеству, необходимому для воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у индивида, активированным у указанного индивида при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, как оно определено выше в данном документе.

В соответствии с данным воплощением изобретения, подходящие пути введения, лекарственные формы, фармацевтические композиции, режимы и дозы для

применения у пациентов с неадекватным иммунным ответом на инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2, предпочтительно являются такими, как описано выше в данном документе.

Хотя терапевтические применения изобретения подробно обсуждены выше в связи с инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, специалисту в данной области техники будет понятно, что в соответствии с настоящим изобретением описанные выше способы, применения и композиции могут быть использованы для облегчения, лечения или профилактики неблагоприятной реакции на вакцинирование против инфекционного заболевания или тяжелого течения инфекционного заболевания, когда указанное заболевание вызвано инфицированием другим возбудителем инфекции. Таким другим возбудителем может быть любой возбудитель, при котором CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к предшествующим инфекциям активируются быстрее, чем начинают нарабатываться CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические для этого возбудителя, или возбудитель, при котором происходит истощение CD8⁺ Т-лимфоцитов, или возбудитель, стимулирующий повышение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена CD8⁺ Т-лимфоцитами.

Далее представлены примеры, которые предназначены для облегчения понимания сущности данного изобретения, но не для ограничения настоящего изобретения, поскольку исходя из раскрытия настоящего изобретения специалисту будут очевидны различные его воплощения, прямо не описанные в настоящем документе, но подразумеваемые и охватываемые в формуле изобретения с учетом сведений, известных в данной области техники и обычных навыков специалиста.

Пример 1

Композиция, содержащая моноклональное антитело, являющееся агонистом рецептора OX40, для использования в соответствии с настоящим изобретением может быть получена в соответствии с RU2518278C2, 10. 06. 2014, и может иметь любой состав из представленных в таблице 1.

Таблица 1. Варианты состава композиции

Номер состава	pH	моноклональное антитело, являющееся агонистом	Гистидин мМ	Трегалоза (мг/мл)	PS20 (мг/мл)	Метионин (мг/мл)	ЭДТА (мг/мл)

		рецептора OX40 (мг/мл)					
1	6, 0	50	10	84	0, 1	-	-
2	6, 0	50	10	84	0, 1	-	0, 05
3	6, 0	50	10	84	0, 1	0, 1	-
4	6, 0	50	10	84	0, 1	0, 1	0, 05
5	6, 0	10	10	84	0, 1	0, 1	0, 05

Пример 2

В соответствии с настоящим изобретением пациенту с тяжелым течением
 5 заболевания, вызванного инфицированием вирусом SARS-CoV-2, вводят
 моноклональное антитело PF-04518600, в качестве монотерапии или в комбинации с
 другими препаратами (как описано, например, в WO2017130076A1) в дозе от 0.3 до
 3мг/кг внутривенно 1 раз в две недели, поскольку показано, что такие дозы препарата и
 режим введения удовлетворительно переносятся и приводят к значимому повышению
 10 экспрессии рецептора OX40 и других функциональных маркеров Т-лимфоцитов (Hamid,
 S. Hu-Lieskovan, W. Ros, A. Diab, A. B. El-Khoueiry, J. A. Thompson, F. A. Eskens, J. -P.
 Spano, E. Angevin, N. A. Rizvi, J. S. Wasser, P. A. Ott, A. Chiappori, T. Joh, H. I. Krupka, S.
 Potluri, X. Wang, B. J. Ganguli, J. Chou, T. Doi Open ArchiveDOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy288.057>).

Поскольку ведущим путем формирования тяжелого течения COVID-19 является
 15 реакция иммунной системы на вирус SARS-CoV-2, обусловленная иммунологической
 памятью к предшествующим коронавирусным инфекциям, вызванным коронавирусами,
 отличными от коронавируса SARS-CoV-2, ее негативные проявления могут быть
 устранены у пациента путем стимуляции рецептора OX40 (CD134) моноклональным
 20 антителом PF-04518600.

Хотя в примере применяют моноклональное антитело PF-04518600, с учетом
 раскрытых в настоящем документе сведений специалисту будет очевидно, что в качестве
 агонистов/блокаторов рецептора OX40 для лечения или профилактики тяжелого течения
 заболевания, вызванного инфицированием вирусом SARS-CoV-2, могут быть

использованы другие естественные или искусственные агонисты/блокаторы рецептора OX40.

Пример 3

5 В данном примере описывается анализ функционального состояния CD8+ лимфоцитов и его изменения при взаимодействии с инактивированным вирусом SARS-CoV-2 и комбинацией инактивированного вируса SARS-CoV-2 с антителом к рецептору OX40 у больных COVID-19.

10 Схема эксперимента

В эксперименте моделируется контакт лимфоцитов пациентов с вирусом и влияние на их функциональную активность добавления к вирусу антитела к OX40.

Обследовали пациентов с инфекцией COVID-19 в острую начальную фазу заболевания в момент госпитализации в специализированный инфекционный стационар.

15 После получения информированного согласия у пациента забиралась венозная кровь в стандартные вакуумные пробирки с ЭДТА. Мононуклеары выделяли из крови пациентов по стандартной методике (Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow //Scand. J. Clin. Lab. Investig. - 1968. - Vol. 21 - Suppl. 97. p. 1-9). Часть суммарной фракции, содержащей моноциты и лимфоциты крови ($1 \cdot 10^6$), активировали 100 ед/мл
20 GM-CSF и 50 ед/мл интерферон альфа\2 бета в течение 2-х суток. Далее к активированным мононуклеарам добавляли вирус SARS-CoV-2, инактивированный параформальдегидом (Чепурнов А. А. , ФИЦ ФТМ) и инкубировали в течение 2 суток. К аликвоте активированных мононуклеаров вместе с инактивированным вирусом добавляли антитело к рецептору OX40 в количестве 1, 5 мкл/150 мкл культуральной
25 среды. Для оценки функционального состояния CD8+ лимфоцитов использовали экспрессию маркеров CD279, CD366 и CD95. Для этого пробы инкубировали с антителами CD279 PC5, 5, CD366 PC7, CD95 PE. Лимфоциты окрашивали на CD8 APC-A-70C, CD4 APC, CD3 APC A-75. Антитела компании BD использовали согласно инструкции компании производителя. Измерения проводили на проточном
30 цитофлуориметре (CytoFlex S, US). В сыворотке крови пациентов определяли уровень и avidность антител к SARS-CoV-2 (ИФА наборы Вектор-Бест).

Характеристика маркеров функционального состояния CD4+ и CD8+ лимфоцитов.

CD8+ Т-клетки, экспрессировали CD279, CD366 и CD95, что указывает на состояние поздней активации лимфоцитов или возможное истощение.

OX40 значительно снижает этот показатель.

Таким образом, выбранные маркеры адекватно отражают состояние истощения
5 Т-клеточного звена при коронавирусной инфекции.

Результаты

Показатели у обследованных пациентов.

Пациент №1. Получал амлодипин, лозартаб, верошпирон, карвединол,
10 торасемид, бисопролол, карвединол, гепарин 5000*3 раза в день, преднизолон, левофлоксацин, дексаметазон и фуросемид. Уровень и avidность антител к SARS-CoV-2. IgM-6, 0IgG-12, Avidность 15% (низкий уровень). У больного наблюдается повышенный уровень IgG, превышающий уровень IgM, при низкой avidности антител. Данное соотношение вероятно указывает на раннюю активацию продукции IgG к другим
15 коронавирусом.

Таблица 2. Результаты обследования пациента №1

Пациент №1	CD8+ количество	CD8 CD279 количество/%	CD8 CD366 количество/%	CD8 CD95 количество/%
Исходные показатели	15, 7	10, 5 / 51%	7, 3/40%	3, 6/20%
Стимуляция SARS-CoV-2	12, 4	9 / 25, 1%	9/90, 1%	2/4, 1%
Стимуляция SARS-CoV-2 + aOX40	29, 4	5, 1 / 14, 6%	12, 6/37, 6%	0, 23/0, 6%

Обсуждение результатов, полученных в отношении пациента №1

Исходно соотношение цитотоксических CD8+ лимфоцитов к хелперам сдвинуто
20 в сторону CD8+, несущих маркеры дисфункции CD279, CD366, CD95. Уровень экспрессии маркеров дисфункциональности лимфоцитов CD8+ высокий. Этот результат подтверждает сформулированное в настоящем изобретении положение о важной роли дисфункциональности CD8+ лимфоцитов в развитии тяжелых форм COVID-19. Наблюдаемые особенности функционального состояния CD8+ лимфоцитов вероятно
25 свидетельствуют об активации лимфоцитов памяти с низкой avidностью к антигенам

вируса SARS-CoV-2, которые составляют значительную часть общего пула CD8+ лимфоцитов и характеризуются высоким уровнем дисфункциональности и апоптоза. Стимуляция мононуклеаров антигенами вируса приводит к снижению уровня CD8+ лимфоцитов на ~20% и снижению экспрессии маркеров дисфункциональности, вероятно за счет усиления гибели низкоавидных CD8+ лимфоцитов. Стимуляция мононуклеаров антигенами вируса в присутствии антитела к рецептору OX40 приводит к увеличению уровня CD8+ лимфоцитов на ~87% и значительному снижению экспрессии маркеров дисфункциональности - CD279 в 1, 7 раза, CD366 в 1, 4 раза, CD95 в 4, 8 раза, по сравнению со стимуляцией только вирусными антигенами.

Пациент №2. Получал арбидол 200 мг 4 раза в день, бромгексин 8 мг 3 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, эгилекс 25 мг 2 раза в день, диротон 20 мг 2 раза в день, кордафлекс 20 мг 2 раза в день, моноксидил 0, 4 мг 1 раз в день, амлодипин 10 мг 1 раз в день, гепарин 5000 3 раза в день, дексаметазон 8мг 2 раза в день, левофлоксацин 500 мг 1 раз в день и цефтриаксон. Уровень и авидность антител к SARS-CoV-2. IgM-0, 98 IgG-18, 2авидность 100%. У больного наблюдается повышенный уровень IgG, при высокой авидности антител. Данное соотношение вероятно указывает на совершенный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2.

Исходно популяция лимфоцитов преимущественно представлена CD4+ лимфоцитами и низкой экспрессией маркеров дисфункциональной активности как на хэлперах так и на цитотоксических CD8+ лимфоцитах. Стимуляция вирусом повысила количество CD8+ лимфоцитов и одновременно произошло повышение 2-х маркеров дисфункциональной активности как на лимфоцитах CD8 так и на лимфоцитах CD4 при сохранении низкого уровня апоптоза.

Таблица 3. Результаты обследования пациента №2

Пациент №2	CD8+ количество	CD8 CD279 количество/%	CD8 CD366 количество/%	CD8 CD95 количество/%
Исходные показатели	8, 1	2, 1 / 6%	2, 5/10%	0, 7/0, 3%
Стимуляция SARS-CoV-2	19	14, 3 / 59, 5%	23, 2/68, 3%	0, 4/1, 2%
Стимуляция SARS-CoV-2 + aOX40	25, 9	11, 4 / 26, 7%	14, 7/39, 7%	0, 23/0, 5%

Обсуждение результатов, полученных в отношении пациента №2

Стимуляция вирусом на фоне добавления антитела к рецептору OX40 вызвала еще более выраженный подъем уровня CD8⁺ лимфоцитов и снижение маркера CD279 на лимфоцитах CD8 в 2 раза, CD366 в 1, 8 раз, CD95 в 2, 2 раз. Таким образом, и в случае с условно адекватным иммунным ответом антитело к рецептору OX40 значительно улучшило и даже увеличило число цитотоксических лимфоцитов в присутствии вируса при значительном улучшении показателей функционального состояния.

Пациент №3. Получал омез 20 мг 2 раза в день, АЦЦ 200 мг 3 раза в день, гепарин 5000 3 раза в день, цефтриаксон 1 мг 2 раза в день. Уровень и avidность антител к SARS-CoV-2. IgM-6, 9 IgG-17, 8 avidность 0%. У больного наблюдается повышенный уровень IgG, превышенный уровень IgM, при низкой avidности антител. Данное соотношение вероятно указывает на раннюю активацию продукции IgG к другим коронавирусам и полное отсутствие avidности гуморального иммунитета. Состояние гуморального иммунитета аналогично пациенту №1 при более низком уровне специфичности.

В исходном состоянии равновесие между CD4\CD8 незначительно сдвинуто в сторону цитотоксических лимфоцитов. Популяция CD8⁺ лимфоцитов отличается от предыдущих случаев самым высоким уровнем экспрессии маркеров дисфункциональности CD366 (61% клеток) и CD95 (67% клеток), CD279 (59%).

Таблица 4. Результаты обследования пациента №3

Пациент №3	CD8+ количество	CD8 CD279 количество/%	CD8 CD366 количество/%	CD8 CD95 количество/%
Исходные показатели	16, 6	13, 1 / 59%	20, 2 / 61%	12, 5 / 67%
Стимуляция SARS-CoV-2	10, 6	4, 6 / 30%	8, 2 / 52%	0, 3 / 1%
Стимуляция SARS-CoV-2 + aOX40	17, 4	4, 4 / 15, 4%	7, 4 / 23, 1%	0, 3 / 0, 4%

Обсуждение результатов, полученных в отношении пациента №2

Аналогично пациенту №1 стимуляция мононуклеаров антигенами вируса приводит к снижению уровня CD8⁺ лимфоцитов на ~36% и снижению экспрессии

маркеров дисфункциональности, особенно маркера апоптоза CD95 вероятно за счет
 значительного усиления гибели низкоавидных лимфоцитов CD8+. Стимуляция
 моноклеаров антигенами вируса в присутствии антитела к рецептору OX40 приводит
 к увеличению уровня лимфоцитов CD8+ на ~64% и значительному снижению экспрессии
 5 маркеров дисфункциональности - CD279 в 1, 9 раза, CD366 в 2, 3 раза, CD95 в 2, 5 раза,
 по сравнению со стимуляцией только вирусными антигенами.

Обобщенные данные, полученные для трех пациентов

10 Влияние стимуляции CD8+ лимфоцитов вирусом SARS-CoV-2 и aOX40 на их
 общее количество

Полученные данные свидетельствуют о двух типах изменения общего
 количества лимфоцитов CD8+ при стимулировании вирусом. В случае условно
 «нормального» иммунного ответа их количество возрастает – на 135% у пациента 2. У
 пациентов 1 и 3 с низкой авидностью IgG (возможная иммунологическая память к
 15 сезонным коронавирусам, условно «аномальный» иммунитет) уровень лимфоцитов
 CD8+ после стимулирования вирусом снижается (на 21% у пациента с авидностью IgG
 15% и 36% у пациента с авидностью 0% соответственно). Хотя пациенты получали
 лечение по разным схемам, при стимуляции лимфоцитов CD8+ вирусом совместно с
 aOX40 у всех пациентов, наблюдается увеличение количества указанных лимфоцитов по
 20 сравнению со стимуляцией одним вирусом (на 136%, 36% и 64% у обследованных
 пациентов, т. е. в среднем на 79%). Причем увеличение лимфоцитов CD8+ при
 стимуляции их вирусом совместно с aOX40 значительно больше в случае условно «аномального
 иммунитета».

25 Влияние стимуляции лимфоцитов CD8+ вирусом SARS-CoV-2 и aOX40 на
 представленность маркеров дисфункции лимфоцитов CD8+

Таблица 5. Снижение представленности маркеров дисфункции
 лимфоцитов CD8+ при стимуляции вирусом SARS-CoV-2 + aOX40 по сравнению со
 стимуляцией только вирусом SARS-CoV-2 в % и отношении долей

Пациент №1			Пациент №2			Пациент №3		
CD279	CD366	CD95	CD279	CD366	CD95	CD279	CD366	CD95
-41, 83%	-58, 27%	-85, 37%	-55, 13%	-41, 87%	-58, 33%	-48, 67%	-55, 58%	-60, 00%

1, 72	2, 40	6, 83	2, 23	1, 72	2, 40	1, 95	2, 25	2, 50
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Как следует из таблицы 5. При стимуляции пула моноклеаров обследованных пациентов сочетанием вируса SARS-CoV-2 и аОХ40 в случае всех маркеров у всех пациентов наблюдается снижение их содержания по сравнению со стимуляцией одним вирусом. В среднем содержание маркеров CD279, CD366 и CD95 снижается на 50, 5%, 52, 3% и 76, 2% соответственно, как можно видеть на фигурах 3 и 4. Разница в содержании маркеров между двумя группами статистически достоверна, как можно видеть из таблиц 5-10.

10 Таблица 6. Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	8. 858	0. 003
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	7. 950	0. 005
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	8. 988	0. 003
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	p>0, 05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 28. 50</i>		

Таблица 7. Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ		
Критерий V Крамера	0. 210	средняя
Критерий K Чупрова**		
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0. 206	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0. 291	средняя

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

** - для четырехпольной таблицы, используемой в данном калькуляторе, все три критерия (ϕ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

5

Таблица 8. Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	27.405	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	25.943	<0,001
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	28.070	<0,001
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	$p > 0,05$
Минимальное значение ожидаемого явления - 48.50		

Таблица 9. Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ϕ		
Критерий V Крамера	0.370	средняя
Критерий K Чупрова**		
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.347	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.491	относительно сильная

10

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

** - для четырехпольной таблицы, используемой в данном калькуляторе, все три критерия (ϕ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

Таблица 10. Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	9. 976	0. 002
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	8. 768	0. 004
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	10. 717	0. 002
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	p>0, 05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 13. 00</i>		

Таблица 11. Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий ф		
Критерий V Крамера	0. 071	несущественная
Критерий K Чупрова**		
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0. 070	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0. 100	несущественная

* - интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker

** - для четырехпольной таблицы, используемой в данном калькуляторе, все три критерия (ф, Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение

ВЫВОДЫ.

1. Проведенный эксперимент прямо моделирует реакцию цитотоксических лимфоцитов CD8+ больных COVID-19 на стимуляцию вирусом SARS-CoV-2 и ее модуляцию антителом к рецептору OX40.

2. В эксперименте продемонстрировано, что стимуляция лимфоцитов CD8+ вирусом SARS-CoV-2 приводит к уменьшению их количества, вероятно за счет усиления гибели, у больных с условно несовершенным иммунным ответом.

3. Негативные эффекты стимуляции лимфоцитов CD8+ вирусом SARS-CoV-2 полностью корректируются в отношении снижения их количества и экспрессии маркеров дисфункциональности добавлением антитела к рецептору OX40.

4. Положительный эффект добавления антитела к рецептору OX40 в отношении восстановления функциональности лимфоцитов CD8+ является очень выраженным и проявляется вне зависимости от предшествующей терапии, полученной пациентом.

5. Полученные данные следует рассматривать как экспериментальное подтверждение осуществимости заявленного изобретения применительно к перспективам использования агонистов/блокаторов рецептора OX40 для лечения пациентов с COVID-19 и других инфекционных заболеваний, а также для лечения или профилактики неблагоприятной реакции на вакцинирование против COVID-19 и других инфекционных заболеваний.

Хотя настоящее изобретение описано со ссылкой на различные конкретные применения, способы, наборы и композиции, следует принимать во внимание, что различные изменения и модификации могут быть сделаны без значительного отступления от указанных конкретных применений, способов, наборов и композиции. Приведенные выше примеры представлены для иллюстрации раскрытого в данном документе изобретательского замысла и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Специалист в данной области техники легко поймет, что возможны многочисленные варианты и модификации приведенных в данном документе воплощений настоящего изобретения, и создание таких вариантов и модификаций не потребует от специалиста в данной области техники излишнего экспериментирования.

Все ссылки, процитированные в данном документе, включая заявки на патенты, статьи и т. п., а также ссылки, цитируемые в указанных источниках информации, включены в данный документ путем отсылки во всей их полноте для всех целей. В случае, если один или несколько включенных источников информации вступают в явное или неявное противоречие с данным документом в части определенных терминов,

использования таких терминов, описанных средств и методов и т. п., то данный документ имеет преимущественную силу.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

- 5 Настоящее изобретение обеспечивает возможность выявления
предрасположенности субъекта к тяжелому течению инфекционного вирусного
заболевания, например, такого как COVID-19, а также возможности появления у
субъекта неблагоприятной реакции на вакцинирование. Также настоящее изобретение
позволяет предотвратить или лечить указанное тяжелое течение инфекционного
10 вирусного заболевания и указанную неблагоприятную реакцию на вакцинирование.
Поэтому предлагаемые в соответствии с настоящим изобретением средства будут
полезно использовать в медицине для диагностики, облегчения, предупреждения или
лечения тяжелых состояний при различных инфекционных заболеваниях или реакциях
на вакцинирование против таких заболеваний, а также в фармацевтической
15 промышленности для производства соответствующих фармацевтических композиций и
диагностических наборов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агонист рецептора OX40 для применения при лечении тяжелого течения заболевания, вызванного возбудителем инфекции.

2. Агонист рецептора OX40 для применения при лечении инфекции у субъекта, у которого диагностирована предрасположенность к тяжелому течению заболевания, вызванного возбудителем указанной инфекцией, способом, включающим:

а) контактирование CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта с по меньшей мере одним антигеном, специфичным для возбудителя указанной инфекции, а также одно из следующих А и В:

А. (i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции, и

(iii) детекцию подверженности тяжелому течению заболевания при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям инфекции, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. (i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, после стимуляции по меньшей мере одним антигеном, специфичным для указанного возбудителя инфекции, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным антигеном,

(iii) диагностику подверженности тяжелому течению заболевания, вызванного указанной инфекцией, в случае детекции дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая агонист рецептора OX40 в количестве, достаточном для профилактики или лечения неблагоприятной реакции на вакцинирование против инфекции.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая агонист рецептора OX40 в количестве, достаточном для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией.

5. Способ профилактики, облегчения или лечения тяжелого течения инфекции, отличающийся тем, что субъекту вводят агонист рецептора OX40 или содержащую его фармацевтическую композицию.

6. Способ профилактики или лечения неблагоприятной реакции на вакцинирование против инфекции, отличающийся тем, что субъекту вводят агонист рецептора OX40 или содержащую его фармацевтическую композицию.

7. Способ диагностики чувствительности к лечению агонистом рецептора OX40 при инфекции возбудителем инфекции, включающий детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов субъекта и определение субъекта как чувствительного к лечению агонистом рецептора OX40, где детекция дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов включает одно из следующих А и В:

А. выполняют:

(i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

(iii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным возбудителем или антигеном, специфичным для указанного антигена, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем или антигеном, специфичным для указанного возбудителя.

8. Способ воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим инфекции данным возбудителем у субъекта, где указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти активированы у указанного субъекта при инфицировании его данным возбудителем, где указанный способ включает по меньшей мере одно из следующего:

(i) предварительное определение субъекта как субъекта, у которого активированы указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти, по дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов субъекта,

(ii) воздействие на указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти,

где детекция дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов включает одно из следующих А и В:

А. выполняют:

(i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

(iii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов по повышению уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным возбудителем или антигеном, специфичным для указанного возбудителя,, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем или антигеном указанного возбудителя,

где указанное воздействие направлено на профилактику или лечение неблагоприятной реакции на вакцинирование для профилактики заболевания, вызываемого, инфекцией данным возбудителем, или на предотвращение тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией данным возбудителем, и включает введение субъекту агониста рецептора OX40 в терапевтически эффективном количестве.

9. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где агонист рецептора OX40 выбирают из моноклонального антитела или поликлонального антительного препарата, являющегося агонистом рецептора OX40, антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного лиганда рецептора OX40 - OX40L или искусственного лиганда рецептора OX40 - OX40L.

10. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где агонистом рецептора OX40 является антителом PF-04518600.

11. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где где инфекция способна стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и истощать CD8⁺ Т-клетки,

где способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой avidности и истощать CD8⁺ Т-клетки определяют согласно по меньшей мере одному из следующих А и В:

А. выполняют:

(i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и

цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю, и

(iii) детектируют способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител низкой авидности при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к возбудителям, отличным от указанного возбудителя инфекции, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному возбудителю инфекции,

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детектируют способность инфекции стимулировать иммунную систему инфицированного субъекта на выработку антител и Т-лимфоцитов низкой авидности и истощать CD8⁺ Т-клетки при повышении уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным возбудителем, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным возбудителем.

12. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где возбудитель инфекции представляет собой патогенный возбудитель, выбранный из вируса, бактерии, грибкового паразита или плазмодия.

13. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где возбудитель инфекции представляет собой малярийный плазмодий.

14. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где возбудитель инфекции представляет собой вирус, выбранный из коронавируса коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вирус

иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

15. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где возбудитель инфекции представляет собой, где возбудители, отличные от указанного возбудителя инфекции, и указанный возбудитель инфекции принадлежат одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию с указанным возбудителем.

16. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где указанным возбудителем является коронавирус SARS-CoV-2, а возбудителями, отличными от указанного возбудителя инфекции, являются коронавирусы, отличные от коронавируса SARS-CoV-2.

17. Агонист рецептора OX40 по любому из пп. 1 и 2, композиция по любому из пп. 3 и 4, способ по любому из пп. 5-8, где агонист рецептора OX40 представлен в составе фармацевтической композиции, лекарственной формы, которые необязательно могут быть представлены в составе набора или комплекта, подходящих для использования в медицине, где указанный набор или комплект необязательно могут дополнительно содержать инструкцию, предписывающую применение агониста рецептора OX40 для воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к инфекциям, предшествовавшим данной инфекции у субъекта, активированным у указанного субъекта при инфицировании его возбудителем указанной инфекции, где необязательно указанный набор или комплект содержат устройство для введения агониста рецептора OX40.

18. Способ воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к вирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции данным вирусом у субъекта, где указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти активированы у указанного субъекта при инфицировании его данным вирусом, где указанный способ включает по меньшей мере одно из следующего:

(i) предварительное определение субъекта как субъекта, у которого активированы указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти, по дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов субъекта,

(ii) воздействие на указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти,

где детекция дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов включает одно из следующих А и В:

А. выполняют:

(i) количественную оценку цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к вирусам, отличным от указанного вируса, и цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному вирусу,

(ii) сравнение количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к вирусам, отличным от указанного вируса, и количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к вирусу, и

(iii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов при превышении количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к вирусам, отличным от указанного вируса, количества цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов субъекта, специфичных к указанному вирусу,

В. выполняют:

(i) измерение уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта,

(ii) детекцию дисфункциональности CD8⁺ лимфоцитов по повышению уровня экспрессии маркеров истощения Т-клеточного звена в CD8⁺ Т-лимфоцитах субъекта, стимулированных указанным вирусом, по сравнению с уровнем в CD8⁺ Т-лимфоцитах, не стимулированных указанным вирусом,

где указанное воздействие направлено на предотвращение тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией данным вирусом, и включает введение субъекту агониста рецептора OX40 в терапевтически эффективном количестве.

19. Способ по п.18, где вирус выбран из коронавируса SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-Cov, сезонных коронавирусов, вируса гриппа, вируса лихорадки Денге, вируса клещевого энцефалита, вируса Западного Нила, вирусов геморрагических лихорадок, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита (HIV) любого из классов А, В и С, вируса Эпштейна-Барр, вирусов папилломы предпочтительно человека, вируса герпеса.

20. Способ по любому из п.п. 18-19, где вирусы, отличные от указанного вируса инфекции, и указанный вирус принадлежат одному и тому же виду, или имеют антигенную гомологию.

21. Способ по п.20, где указанным вирусом является коронавирус SARS-CoV-2, а вирусами, отличными от указанного вируса, являются коронавирусы, отличные от коронавируса SARS-CoV-2.

22. Способ по любому из пп. 8, 18-21, где CD8⁺ Т-лимфоциты субъекта активированы.

23. Способ по п.22, где CD8⁺ Т-лимфоциты активированы GM-CSF и интерфероном альфа\2 бета.

24. Способ по любому из пп. 8, 18-23, где указанный возбудитель является инактивированным.

25. Способ по любому из пп.8, 18-24, отличающийся тем, что в А указанными маркерами истощения Т-клеточного звена являются:

- (i) CD279 и CD366, или
- (ii) CD279, CD366 и CD95, или
- (iii) CD279, CD366 и по меньшей мере один маркер, выбранный из, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT, или
- (iv) по меньшей мере два маркера, выбранные из CD279 или PD-L1 и CD366, CTLA-4, LAG-3 и TIGIT.

26. Способ по любому из пп.8, 18-25, где указанное воздействие на указанные CD8⁺ Т-лимфоциты памяти включает одно из следующего:

- стимуляцию этих лимфоцитов и повышение их активности в отношении антигенов данного возбудителя;
- снижение уровня апоптоза этих лимфоцитов;
- снижение уровня смерти этих лимфоцитов;
- индукцию повышения активности этих лимфоцитов в отношении антигенов данного возбудителя;
- повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т.е. к тканям пораженным данным возбудителем;
- снижение способности этих лимфоцитов активировать апоптоз в высокоавидных к данному возбудителю лимфоцитах;
- снижение способности этих лимфоцитов инициировать гибель высокоавидных к данному возбудителю лимфоцитов;
- стимулирование разрушения клеток, пораженных данным возбудителем;
- повышение эффективности элиминации данного возбудителя.

27. Способ по любому из пп. 18-26, согласно которому агонист рецептора OX40 выбирают из моноклонального антитела или поликлонального антительного препарата, являющегося агонистом рецептора OX40, антигенсвязывающего фрагмента такого

антитела, природного лиганда рецептора OX40 - OX40L или рекомбинантного лиганда рецептора OX40 - OX40L.

28. Способ по п. 27, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

29. Способ по п. 27, в котором агонист рецептора OX40 вводят совместно с ингибиторами/стимуляторами контрольной точки иммунитета.

30. Способ по п. 29, агонист рецептора OX40 вводят совместно с утомилумабом (PF-05082566).

31. Применение способа воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у этого субъекта.

32. Применение по п. 31, в котором воздействие на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированным у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, включает одно из следующего:

- стимуляция этих лимфоцитов и повышение их активности в отношении антигенов SARS-CoV-2;
- снижении уровня апоптоза этих лимфоцитов;
- снижение уровня смерти этих лимфоцитов;
- индукция повышения активности этих лимфоцитов в отношении антигенов SARS-CoV-2;
- повышение миграции этих лимфоцитов к источнику продукции антигенов, т.е. к тканям пораженным вирусом SARS-CoV-2;
- снижение способности этих лимфоцитов активировать апоптоз в высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитах;
- снижение способности этих лимфоцитов инициировать гибель высокоавидных к вирусу SARS-CoV-2 лимфоцитов;
- стимулирование разрушения клеток, пораженных вирусом SARS-CoV-2;
- повышение эффективности элиминации вируса SARS-CoV-2,

где указанный способ, включает введение индивиду лекарственного средства, воздействующего на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, в терапевтически эффективном количестве, где лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, выбирают из моноклонального антитела или поликлонального антительного препарата, являющегося агонистом рецептора OX40, антигенсвязывающего фрагмента такого антитела, природного лиганда рецептора OX40 - OX40L или искусственного аналога.

33. Применение по п. 32, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

34. Применение по любому из пунктов 31-33, согласно которому указанное лекарственное средство, воздействующее на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти, вводят совместно с другим терапевтическим средством, полезным для лечения тяжелого течения указанного заболевания, или с лекарственным средством для стандартного лечения данной инфекции.

35. Применение по п. 34, где другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор/стимулятор контрольной точки иммунитета.

36. Применение по п.35, где указанное другое терапевтическое средство, полезное для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, представляет собой утомилумаб (PF-05082566).

37. Применение агониста рецептора OX40 в качестве средства для воздействия на CD8⁺ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2.

38. Применение по п. 37, в котором агонистом рецептора OX40 является антителом PF-04518600.

39. Применение агониста рецептора OX40 для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2.

40. Применение по п. 39, в котором агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

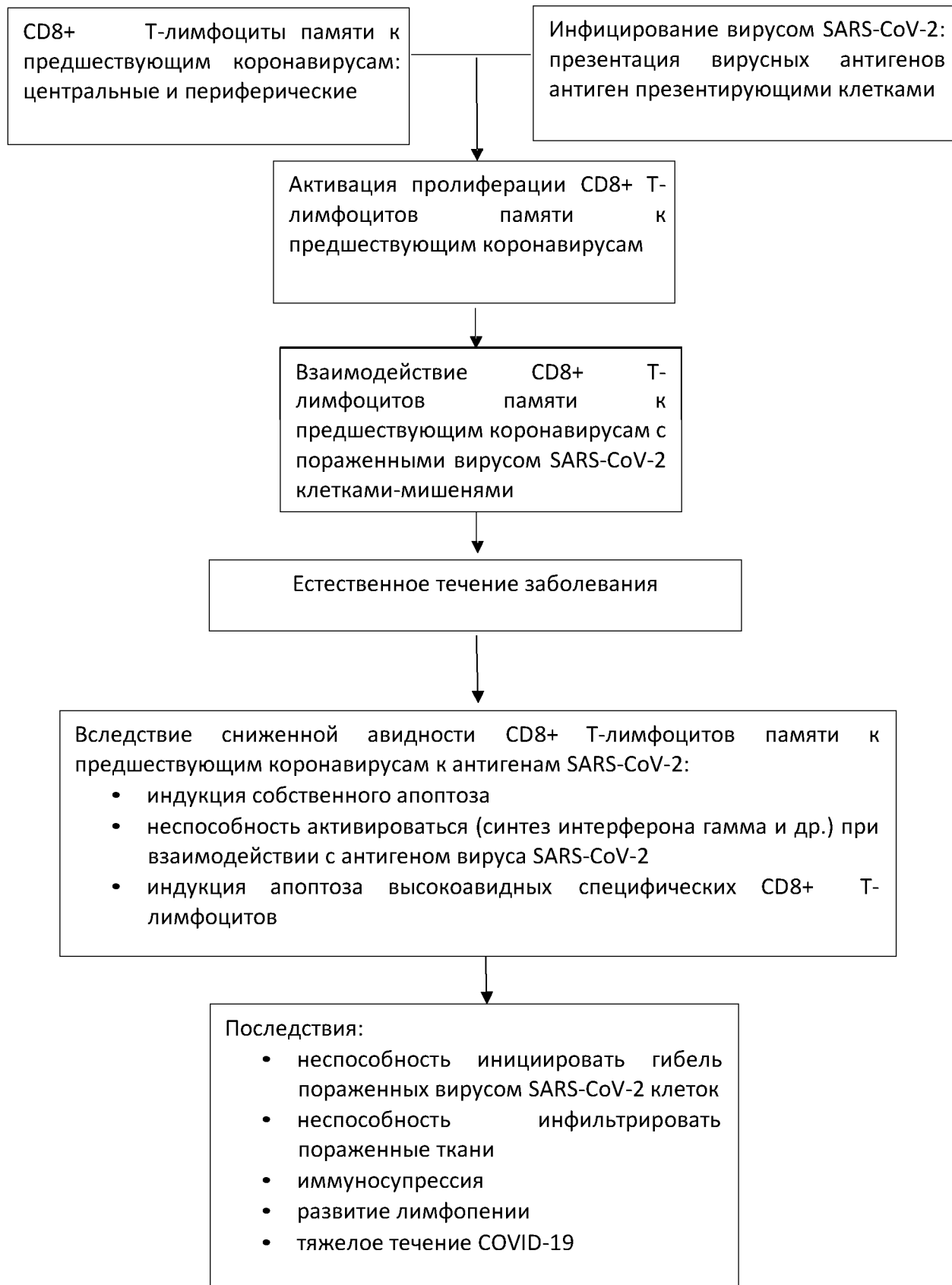
41. Применение лекарственного средства, воздействующего на CD8+ Т-лимфоциты памяти к коронавирусным инфекциям, предшествовавшим инфекции коронавирусом SARS-CoV-2 у субъекта, активированные у указанного субъекта при инфицировании его коронавирусом SARS-CoV-2, для облегчения, лечения или профилактики тяжелого течения заболевания, вызванного инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, у этого субъекта.

42. Применение по п. 41, согласно которому указанное лекарственное средство является агонистом рецептора OX40, причем необязательно агонистом рецептора OX40 является антитело PF-04518600.

43. Применение по п.42, согласно которому лекарственное средство вводят совместно с другим терапевтическим средством, полезным для лечения тяжелого течения заболевания, вызванного инфекцией коронавирусом SARS-CoV-2, или с лекарственным средством для стандартного лечения данной инфекции.

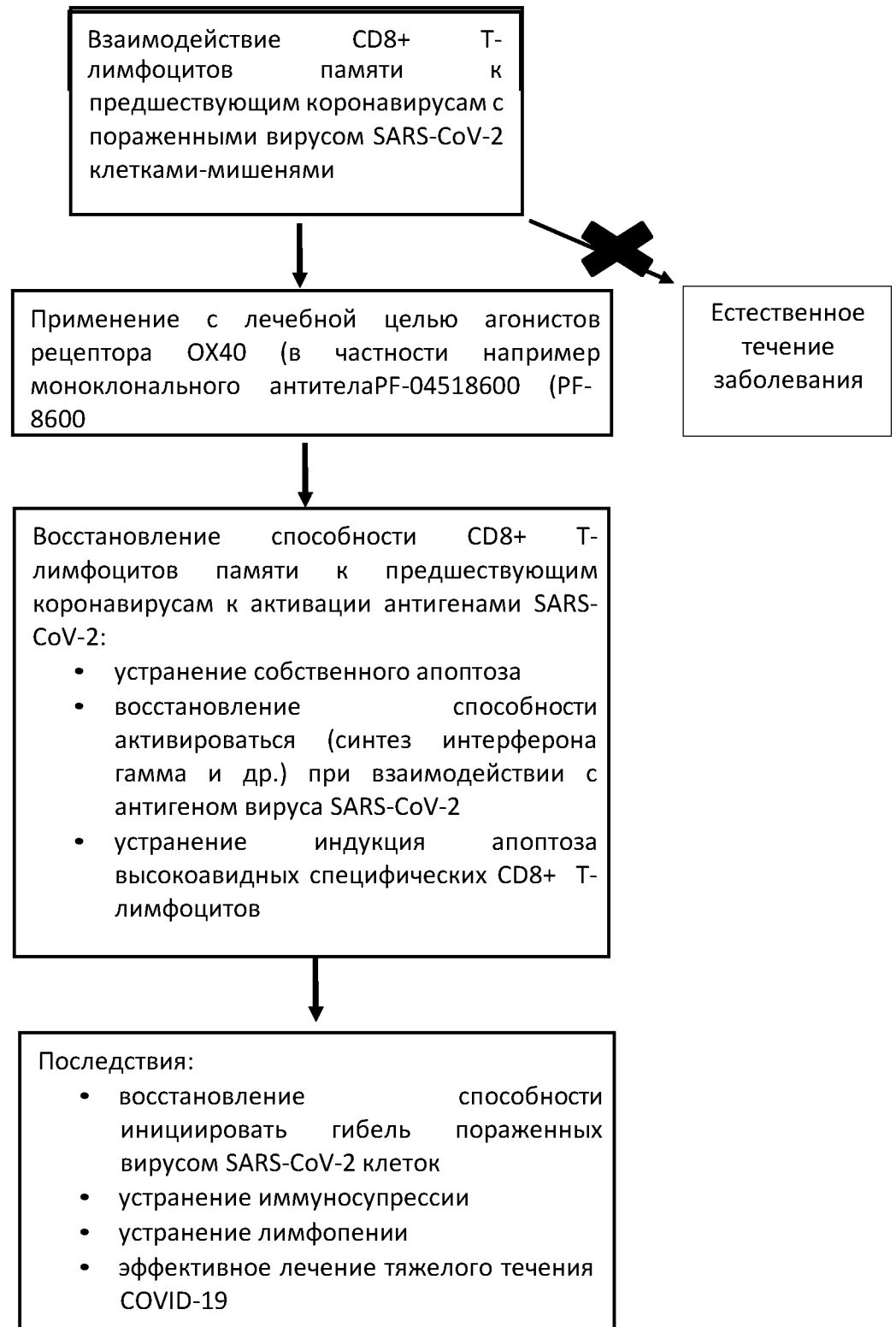
44. Применение по п.43, где указанное другое терапевтическое средство представляет собой ингибитор/стимулятор контрольной точки иммунитета.

45. Применение по п. 43, где указанное другое терапевтическое средство представляет собой утомилумаб (PF-05082566).

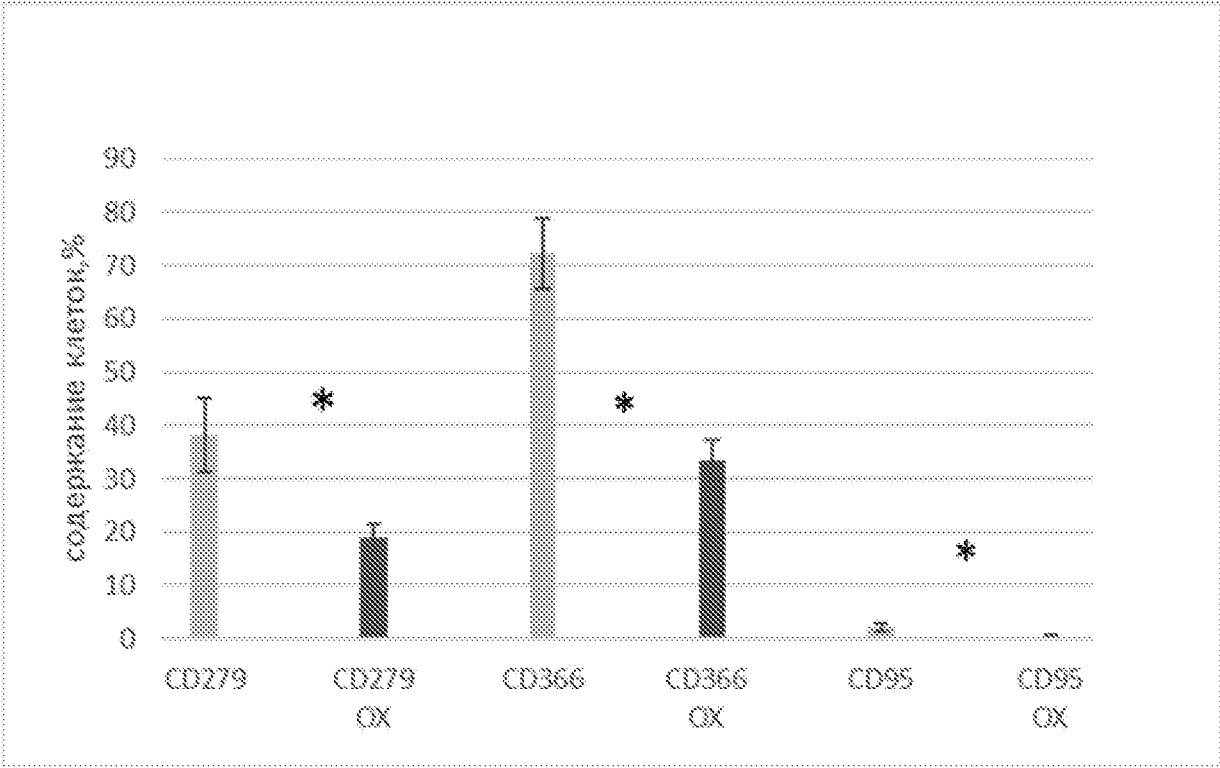


Фиг. 1

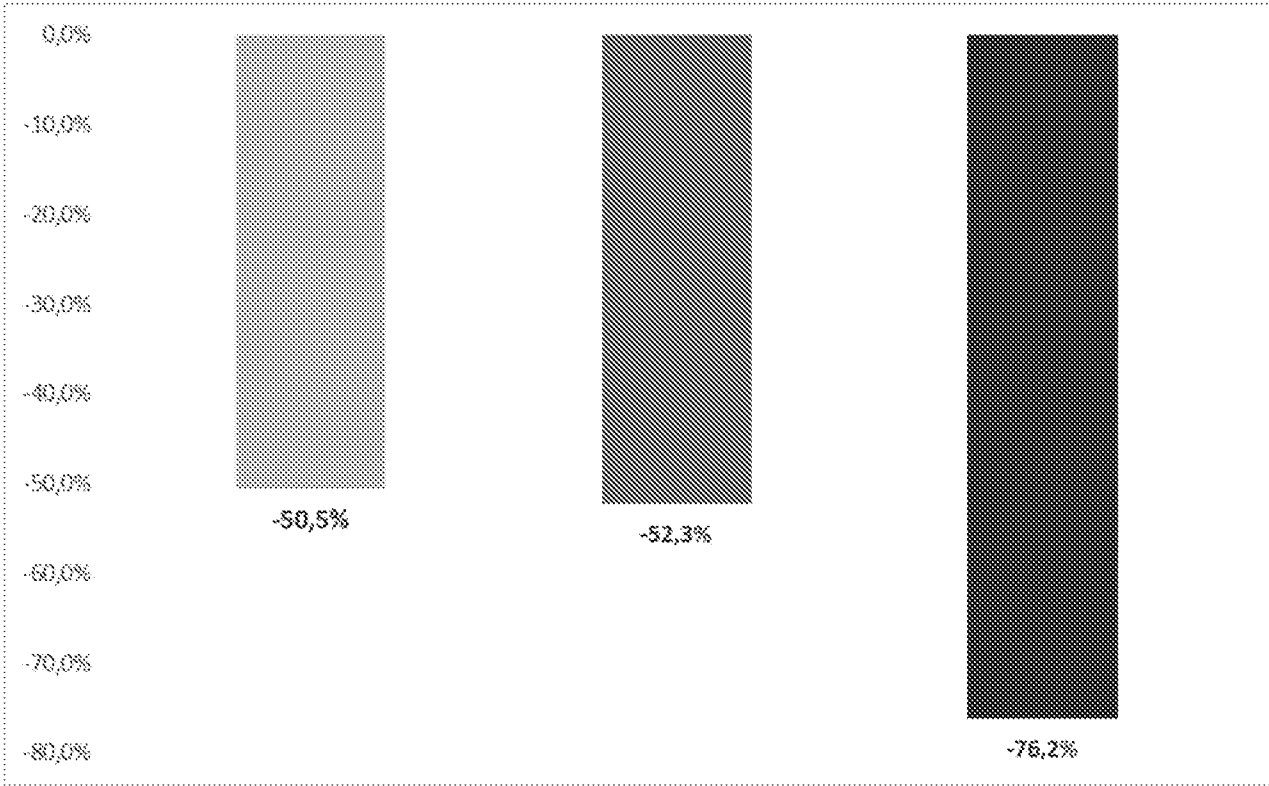
2/3



Фиг. 2



Фиг.3



Фиг.4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2021/050291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/12 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 39/00-39/12, A61P 31/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 99/42585 A1 (SISTERS OF PROVIDENCE IN OREGON) 26.08.1999, points 1, 4, page 10, 18, lines 8-20, 18, line 36-page 19, line 16	1-6, 8, 9, 12-15, 18, 19 10, 16, 17, 20, 21, 31-45 7
X	ANDREW D. Weinberg et al. Science gone translational: the OX40 agonist story. Immunol Rev. 2011 Nov; 244(1): 218-231 doi: 10.1111 /j .1600-065X.2011.01069.x, razdely -vvedenie, OX40 agonists augment tumor-specific T-cell responses	1-6, 8, 11, 18
Y	POTERIAEV D.A. et al. Perspektivy ispolzovaniya tekhnologicheskoi platformy ELISPOT v sisteme protivoepidemicheskikh meropriyaty protiv novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. BIOpreparaty Profilaktika, diagnostika, lechenie, 2020; 20(3): 146-58 https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-146-158 , fig. 4	16, 21, 31-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 December 2021 (06.12.2021)

Date of mailing of the international search report

13 January 2022 (13.01.2022)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2021/050291

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SONG Jin-Wen et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. Nature Communications, volume 1, Published: 08 July 2020, p. 1-10, https://doi.org/10.1038/s41467-020-17240-2 , abstract, discussion section	16, 21, 31-45
Y	CHOI Yeonjoo et al. T-cell agonists in cancer immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2020; 8(2): e000966 doi: 10.1136/jitc-2020-000966, chapter-OKH40, para. 6	10, 33, 42-45
Y	GOULDING John et al. OX40:OX40L axis: emerging targets for improving poxvirus-based CD8+ T-cell vaccines against respiratory viruses. Immunol Rev. 2011 November ; 244(1): 149-doi: 10.1111/lj.1600-065X.2011.01062.x. p. 149-168, chapter - Respiratory viruses: the continuing burden, last paragraph	17
Y	COHEN Ezra E. W. et al. A phase Ib study of utomilumab (PF-05082566) in combination with mogamulizumab in patients with advanced solid tumors. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2019; 7: 342doi: 10.1186/s40425-019-0815-6, chapter-Background, paragraph 2	34-36
A	PROFILAKTIKA, DIAGNOSTIKA I LECHENIE NOVOI KORONAVIRUSNOI INFEKTSII (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Version 3 (03.03.2020). Found in: < https://fmba.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_020_versiya_3_6_6.pdf >, p. 15	1-21, 31-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2021/050291

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.:22-30
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050291

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 39/12 (2006.01)</i> <i>A61P 31/12 (2006.01)</i> Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61K 39/00-39/12, A61P 31/12 Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y A	WO 99/42585 A1 (SISTERS OF PROVIDENCE IN OREGON) 26.08.1999, пункты 1, 4, страницы 10, 18, строки 8-20, 18, строка 36-страница 19, строка 16	1-6, 8, 9, 12-15, 18, 19 10, 16, 17, 20, 21, 31-45 7
X	ANDREW D. Weinberg et al. Science gone translational: the OX40 agonist story. Immunol Rev. 2011 Nov; 244(1): 218-231 doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01069.x, разделы-введение, OX40 agonists augment tumor-specific T-cell responses	1-6, 8, 11, 18
Y	ПОТЕРЯЕВ Д.А. и др. Перспективы использования технологической платформы ELISPOТ в системе противоэпидемических мероприятий против новой коронавирусной инфекции COVID-19. БИОпрепараты Профилактика, диагностика, лечение, 2020; 20(3):146-58 https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-146-158 , рисунок 4	16, 21, 31-36
☒ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: “А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным “D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке “E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее “L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) “O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. “P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение “X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности “Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста “&” документ, являющийся патентом-аналогом	
Дата действительного завершения международного поиска 06 декабря 2021 (06.12.2021)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 20 января 2022 (20.01.2022)
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Уполномоченное лицо: Быковская И. Телефон № 8(495)531-64-81

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050291

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	SONG Jin-Wen et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. Nature Communications, volume 1, Published: 08 July 2020, p. 1-10, https://doi.org/10.1038/s41467-020-17240-2 , реферат, раздел-обсуждение	16, 21, 31-45
Y	CHOI Yeonjoo et al. T-cell agonists in cancer immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2020; 8(2): e000966 doi: 10.1136/jitc-2020-000966, раздел-OX40, абзац 6	10, 33, 42-45
Y	GOULDING John et al. OX40:OX40L axis: emerging targets for improving poxvirus-based CD8+ T-cell vaccines against respiratory viruses. Immunol Rev . 2011 November ; 244(1): 149–doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01062.x. страницы 149-168, раздел - Respiratory viruses: the continuing burden, последний абзац	17
Y	COHEN Ezra E. W. et al. A phase Ib study of utomilumab (PF-05082566) in combination with mogamulizumab in patients with advanced solid tumors. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2019; 7: 342doi: 10.1186/s40425-019-0815-6, раздел-Background, абзац 2	34-36
A	ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 3 (03.03.2020). Найдено из: https://fmba.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf >, страница 15	1-21, 31-45

Графа II Замечания для случая, когда некоторые пункты формулы не подлежат поиску
(Продолжение пункта 2 первого листа)

Настоящий отчет о международном поиске не был подготовлен в отношении некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(а) по следующим причинам:

1. ☐ пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым данный Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:
2. ☐ пункты №:
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный международный поиск, а именно:
3. ☒ пункты №: 22-30
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями Правила 6.4(а).

Графа III Замечания для случая несоблюдения единства изобретения
(Продолжение пункта 3 первого листа)

Настоящий Международный поисковый орган обнаружил несколько групп изобретений в данной международной заявке, а именно:

1. ☐ Т.к. все необходимые дополнительные пошлины были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. ☐ Т.к. все пункты формулы, по которым можно провести поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдывающих дополнительную пошлину, Международный поисковый орган не требовал оплаты дополнительной пошлины.
3. ☐ Т.к. только некоторые из требуемых дополнительных пошлин были уплачены заявителем своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы, за которые была произведена оплата, а именно пункты №:
4. ☐ Необходимые дополнительные пошлины своевременно не были уплачены заявителем. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается группой изобретений, упомянутой первой в формуле изобретения; а именно пунктами №:

Замечания по возражению ☐ Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя и, если применимо, уплатой пошлины за возражение.

☐ Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя, но соответствующие пошлины за возражение не были уплачены в течение срока, указанного в предложении.

☐ Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась возражением заявителя.