



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-40127

54. TÍTULO

AGENTES BLOQUEADORES DE INTERFERON TIPO I PARA
PREVENCION Y TRATAMIENTO DE PSORIASIS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 39/395

C07K 14/715

71. SOLICITANTE

UNIVERSITAT ZÜRICH

A61K 38/17

A61P 37/06

DOMICILIO

ZÜRICH, SUÍZA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 07-040127-00000-0000

Fecha: 2007-04-23 18:07:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio: 46

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: UNIVERSITÄT ZÜRICH
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Suiza.

Dirección: Prorektorat Forschung,
Rämistrasse 71,
8006 Zürich,
Suiza

Domicilio: 8006 Zürich,
Suiza

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-36
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Michel GILLIET
3703 Abbeywood Drive,
77584 Pearland,
Estados Unidos de América

2. Frank O. NESTLE
420 East 61st Street,
10021 New York,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CH2005/000566

Fecha: 30 de septiembre de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/037247 A1

Fecha: 13 de abril de 2006

6

Título (54)

**AGENTES BLOQUEADORES DE INTERFERON TIPO I PARA
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE PSORIASIS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 39/395

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

7 de octubre de 2004

(31) Número de Solicitud

04405628.1

9

Comprobante de pago No.: 07-28.122

Fecha: 9 de abril de 2007

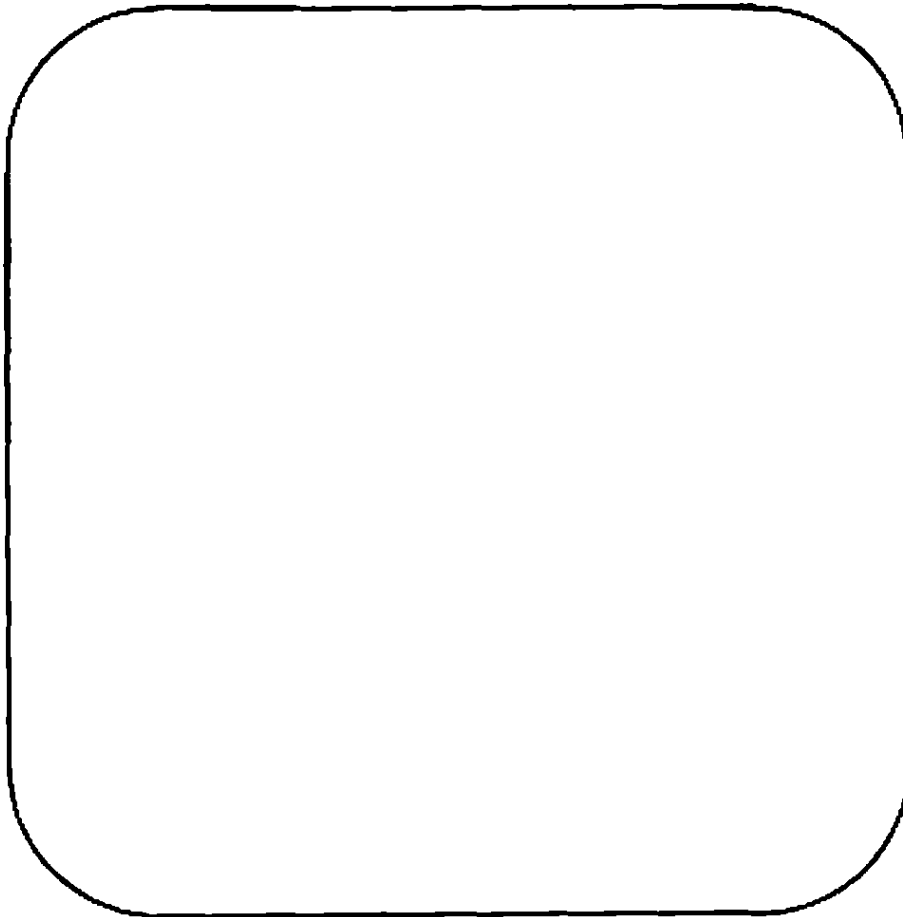
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuera el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MSM

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/037247 A1**

Descripción:

Páginas 9 en el idioma original

Páginas 16 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3.

4. ☒ **Listado de Secuencias**

5. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
358, rue de la Confédération
CH-1202 Genève 20
Suisse

(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/037247 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/CH2005/00566

(22) International Filing Date:
30 September 2005 (30.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04405628.1 7 October 2004 (07.10.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): UNI-
VERSITÄT ZÜRICH [CH/CH]; Prorektora Forschung,
Rämistrasse 71, CH-8006 Zürich (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHILLIET, Michel
[CH/US]; 3703 Abbeywood Drive, 77584 Pearland (US).
NESTLE, Frank, O. [DE/US]; 420 East 61st Street, 10021
New York (US).

(74) Agents: SCHMAUDER & PARTNER AG; Zwillingweg
7, CH-8038 Zürich (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GI, GR, GU, HK, HN, HU, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TYPE I INTERFERON BLOCKING AGENTS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PSORIASIS

(57) Abstract: The discovery of plasmacytoid dendritic cell precursors (PDC) as crucial effector cells with high production of type I interferon (IFNs) in early psoriasis development has led to the present invention that blocking of type I IFNs can be used for prevention and therapy of psoriasis. The invention relates to the use of a type I interferon blocking agent, such as a type I IFN antagonist (e.g. an anti-IFN- α antibody) or type I IFN receptor antagonist, for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of psoriasis, and to a method of prevention and treatment of psoriasis using a type I interferon blocking agent.

WO 2006/037247 A1

Type I interferon blocking agents for prevention and treatment of psoriasis

Field of the invention

5

The invention relates to the use of a type I interferon blocking agent for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of psoriasis, and to a method of prevention and treatment of psoriasis using a type I interferon blocking agent.

10

Background of the invention

Psoriasis is a common autoimmune-related inflammatory disease affecting the human skin. There is compelling evidence that, similarly to Crohn's disease and rheumatoid arthritis, psoriasis formation results from an overt self-perpetuating activation of autoreactive IFN- γ secreting T cells. The initial onset of skin lesions is followed by chronic relapses of the disease, typically triggered by environmental factors including infections, mechanical stress and drugs. It has been proposed that these insults may drive the pathogenic T cell cascade through a yet unidentified innate immune response.

15

20

Plasmacytoid dendritic cell precursors (PDC) are key effectors in innate antiviral immunity due to their unique ability to secrete large amounts of type I interferons (IFN- α/β) in response to viral stimulation. Virally exposed PDC subsequently differentiate into T cell stimulatory dendritic cells (DC) themselves or induce maturation of bystander myeloid DC through IFN- α , thus providing a unique link between innate and adaptive anti-viral immunity. During homeostasis, PDC are encountered exclusively in blood and lymphoid organs, however viral infection leads to active recruitment of PDC from the blood into peripheral sites of primary infection. Wollenberg et al. [J Invest Dermatol 2002, 119: 1096-102] have shown that PDC may also accumulate in peripheral tissues of certain non-infectious inflammatory disorders such as allergic contact dermatitis, cutaneous lupus erythematosus and psoriasis, however a functional relevance for PDC or their secreted products such as type I IFNs has not been addressed or proven so far.

25

30

35

Type I (IFN- α , IFN- β , IFN- ω) IFNs are members of a cytokine family including several structurally related IFN- α proteins and a single IFN- β protein binding to the type I IFN surface receptor. Type I IFNs inhibit viral replication, increase the lytic potential of NK

cells, increase expression of class I MHC molecules and stimulate the development of T helper 1 cells in humans.

5 In the past, there have been some reports in the literature dealing with the association between psoriasis and type I IFNs or the description of IFN- α blocking agents. Schmid et al. [J of IFN Res 1994, 14: 229-234] have detected low levels of IFN- α mRNA expression in psoriasis epidermis. However, they failed to show IFN- α expression on the protein level. Furthermore IFN- α was found only in the epidermal compartment. Although the authors provided direct evidence that the IFN- α system is locally activated in psoriasis they
10 concluded that this might be the result of a viral infection or a dysregulation of the cytokine network.

Van der Fits et al. [J Invest Dermatol 2004, 122: 51-60] describe an activated type I interferon signalling pathway in psoriatic lesional skin, but do not suggest that blocking of
15 this pathway could be used for prevention or therapy of psoriasis. Single case reports have indicated that systemic IFN- α given during adjuvant therapy of melanoma or hepatitis therapy can occasionally trigger psoriasis in predisposed individuals [Pauluzzi et al., Acta Derm Venereol 1993, 73: 395; Funk et al., Br J Dermatol 1991, 125: 463-5]. However, this is a rare event considering the high prevalence of psoriasis and the
20 frequent use of IFN- α in cancer patients as well as in anti-infectious therapy. Furthermore, IFN- α is just thought of being one of many factors able to induce psoriasis. Other factors such as physical and psychological stress, HIV infection as well as various medications including lithium, beta blockers and anti-malarial drugs are also well-known triggers of psoriasis. Therapeutic IFN- α doses, added through the exogenous route, might be a non-
25 specific trigger of several possible downstream psoriasis inducing factors.

Chuntharapai et al. [Cytokine 2001, 15: 250-260] focus on the development of a therapeutic agent that neutralizes IFN- α , i.e. the development of a humanized antibody. No experimental data are provided to show prevention or therapy in any of the known
30 autoimmune diseases, although insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) or systemic lupus erythematosus (SLE) are mentioned as potential diseases to be treated. The paper questions the statement about an association between IFN- α and psoriasis or Crohn's disease by referring to the limited number of patients having been analyzed.

35 WO 00/64936 [Wieser] describes peptide homodimers and peptide heterodimers binding to the IFN- α 2 receptor and focuses on the physical and biochemical activities of these

compounds representing IFN- α 2 substitutes. Application of these compounds to inflammatory and neoplastic diseases in the broadest sense are suggested, and the list of diseases also contains psoriasis. However, there is no indication that IFN- α 2 antagonists should be used.

5

There is an unmet need for novel psoriasis therapies since current therapies of psoriasis are limited by their limited efficacy, their side effects and their inability to prevent new relapses. While novel drugs such as anti-TNF- α targeted therapies are able to induce fast disease remission, long term therapy is not an option due to their high potential toxicity.

10

Summary of the invention

The invention relates to the use of a type I interferon blocking agent, such as a type I IFN antagonist or type I IFN-receptor antagonist, for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of psoriasis, and to a method of prevention and treatment of psoriasis using a type I Interferon blocking agent.

15

In particular, the invention relates to such a use, wherein the type I IFN antagonist is an IFN- α antagonist, for example an anti-IFN- α antibody or antibody fragment, preferably a humanized antibody, a type I IFN receptor fusion protein, or also short interfering (si) RNA or antisense oligonucleotides inhibiting IFN- α production by sequence-specific targeting of IFN- α mRNA. Similar reagents antagonizing other type I IFN family members or groups of type I IFNs are also part of the invention. The invention further relates to such a use, wherein the type I IFN-receptor antagonist is an anti-IFN- α/β -receptor antibody or antibody fragment, mutant type I IFN/Fc fusion protein or small molecule specifically interfering with type I IFN signalling.

20

25

Brief description of the figures

Figure 1. IFN- α production is an early event during the development of psoriatic skin lesions and is principally mediated by dermal PDC.

30

(a) Normalized IFN- α and IRF-7 mRNA expression in psoriatic plaque lesions (PP, n=24) and normal skin (NN, n=11). The figures of the x axis (mRNA) represent relative mRNA expression.

(b) Immunohistochemistry for MxA protein on cryosections of psoriatic plaque lesions (PP, n=8), uninvolved skin of psoriatic patients (PN, n=4), normal skin of healthy individuals

35

- 4 -

(NN, n=4) and atopic dermatitis skin (AD, n=4) specimen. Percentages of MxA-positive cells among the total dermal and epidermal cells are calculated from mean of two independent counts of three random fields with a 400-fold magnification. + = 0-25%, ++ = 25-50%, +++ = 50-75%, ++++ = 75-100%, < = below detection limit.

- 5 (c) Lesional IFN- α expression during the spontaneous development of a psoriatic lesion from uninvolved skin transplanted onto AGR⁺ mice. Kinetics of human IFN- α mRNA expression relative to human GAPDH mRNA (IFN- α mRNA, bars) in comparison to the expansion of resident CD3 T cells (CD3, solid line) and the induction of psoriatic papillomatosis (Pap, dashed line). d=days after transplantation. Data represent the mean
10 +/- standard deviation (SD) of two independent experiments.

(d) Double staining of intracellular IFN- α and surface BDCA-2 in dermal single cell suspensions derived from developing psoriatic lesions (d-PP, advancing edges of a psoriatic plaques) and uninvolved skin (PN). Figures in the quadrants represent %.

- 15 **Figure 2.** *IFN- α/β signalling is crucial for local T cell expansion and the development of psoriasis.*

(a) Total CD3 T cell count and (b) epidermal papillomatosis (Pap) in skin grafts before transplantation (uninvolved skin day 0, PN) and 35 days post transplantation (p.t.) following the administration of isotype-matched control antibody (IgG) or an anti-IFN- α/β -
20 receptor mAb (α -IFN-R), or in a psoriatic plaque (PP) of the graft donor. Error bars in (a) represent one standard deviation (SD). Dots in (b) represent independently grafted mice.

Figure 3. *The development of psoriasis is dependent on type I IFN production by PDC.*

(a) Total human IFN- α mRNA expression relative to human GAPDH mRNA in skin grafts
25 harvested 13 days post transplantation (p.t.) following the administration of isotype-control Ab (IgG) or anti-BDCA-2 mAb (α -BDCA-2).

(b) Total CD3 T cell count, (c) epidermal papillomatosis (Pap) and (d) acanthosis (Ac) in skin grafts before transplantation (uninvolved skin d 0, PN) and 35 days post
transplantation (p.t.) following the administration of isotype-matched control Ab (IgG), anti-
30 BDCA-2 mAb (α -BDCA-2), or anti-BDCA2 plus human recombinant IFN- α 2 (α -BDCA-2 + IFN- α).

Detailed description of the invention

- 35 The discovery of PDC as crucial effector cells with high production of type I IFNs in early psoriasis development has led to the present invention that blocking of type I IFNs can be

used as prevention and therapy of psoriasis. High numbers of PDC infiltrating the skin of both psoriatic plaque lesions as well as uninvolved (normal appearing) skin of psoriatic patients can be shown by immunohistochemistry and flow cytometry of single cell suspensions using an antibody specific for PDC (anti-BDCA-2). Interestingly, in contrast to the resting phenotype of PDC in uninvolved skin, PDC infiltrating psoriatic plaque lesions display an activated phenotype. PDC activation during the transition from uninvolved skin into psoriatic plaque lesions contributes to the pathogenesis of psoriasis.

Antagonizing type I IFNs (e.g. antagonizing IFN- α , while leaving IFN- β intact) provides the unique opportunity to specifically target the type I IFN mediated autoimmune disease process in psoriasis while potentially leaving an important IFN- β mediated antiviral immune response intact. Antagonizing IFN- α not only clears the disease, but also prevents relapse as is demonstrated in a relevant preclinical model. The AGR psoriasis mouse model [Boyman et al., J Exp Med 2004, 199: 731-736] provides for the first time the platform to prove the effectiveness of type I IFN blocking in prevention and therapy of psoriasis. This clinically relevant psoriasis model supports that inhibiting type I IFN blocks development of psoriasis and is a potent way to prevent and treat psoriasis in humans.

IFN- α expression during the development of psoriatic lesions is studied in a xenotransplantation model, in which uninvolved skin of psoriatic patients transplanted onto AGR⁺ mice spontaneously converts into a fully-fledged psoriatic skin lesion within 35 days. AGR129 mice, deficient in type I (A) and type II (D) IFN receptor in addition to being RAG^{-/-}, are kept pathogen-free throughout the study. Keratinocytes of uninvolved skin are transplanted to the back of mice using an absorbable tissue seal. This humanized mouse model system is dependent on the local activation and proliferation of resident human T cells derived from the engrafted pre-psoriatic skin.

Initial screening of psoriatic plaque lesions does not show significant upregulation of IFN- α mRNA compared to normal skin of healthy donors. However, psoriatic plaque lesions but not uninvolved skin or normal skin demonstrate an IFN- α signature with significantly increased expression of IRF-7, an IFN- α inducible gene (Fig. 1a), and the presence of the IFN- α inducible MxA protein (Fig. 1b), suggesting that IFN- α is produced earlier during the development of the psoriatic phenotype. Analysis of human IFN- α expression reveals increased mRNA levels as early as day 7 after engraftment, reaching a peak at day 14, before rapidly declining (Fig. 1c). The induction of IFN- α expression at day 7 and 14 is paralleled by the local expansion of resident T cells. In contrast, disease formation,

quantified by epidermal papillomatosis, shows delayed kinetics, starting at day 21 after transplantation and reaching its full development at day 35 (Fig. 1c). These data indicate that IFN- α expression is especially important during the early phase of the development of the psoriatic phenotype but has consequences for the whole disease process.

Intracellular IFN- α expression is confined to BDCA2+ cells (Fig. 1d), indicating that PDC represent the principal IFN- α producers in developing psoriatic skin lesions. By contrast, IFN- α expression is not detectable on PDC derived from uninvolved skin nor in peripheral blood of the same psoriasis patient. Since PDCs contain high amounts of type I interferons, PDC-derived IFN- α plays a crucial role in the elicitation of psoriasis.

Intravenous injection of neutralizing anti-IFN- α/β -receptor antibody, starting immediately after transplantation, inhibits the local activation and expansion of resident T cells (Fig. 2a), and completely blocks the development of the psoriatic phenotype, with a significant reduced papillomatosis (Fig. 2b) compared to mice receiving the isotype-matched control antibody.

The spontaneous conversion of uninvolved pre-psoriatic skin to psoriasis in AGR⁺ mice is mediated by PDC activation and the secretion of IFN- α . Anti-BDCA2 antibody specifically targets human PDC and inhibits type I IFN-production by PDC *in vitro*. Intravenous injection of anti-BDCA2 monoclonal antibody (mAb) leads to a 14-fold reduction of lesional IFN- α at day 13 after transplantation (Fig. 3a), inhibits the dermal T cell expansion (Fig. 3b) and the development of the psoriasis phenotype, quantified by epidermal papillomatosis (Fig. 3c) and acanthosis (Fig. 3d).

Addition of exogenous IFN- α to the PDC-blocking by anti-BDCA2 treatment completely reverses the inhibition of T cell expansion (Fig. 3b) and induction of psoriasis development (Fig. 3c, d), confirming that the development of psoriasis is mediated by IFN- α production by PDC. These data prove that IFN- α is the responsible type IFN for psoriasis development.

Specific blockade of IFN- α blocks psoriasis while leaving IFN- β signalling intact for a potential antiviral immune response.

Blocking agents refer to any DNA, RNA (si RNA, antisense molecules), peptide, protein (including fusion protein), antibody or small molecules interfering with type I IFN signalling

and function and/or type I IFN production by PDCs in inflammatory diseases. In particular such blocking agents are (i) humanized or human anti-IFN- α whole antibodies or antibody fragments (Fab or scFv), antagonizing secreted IFN- α , (ii) short interfering (si) RNA or antisense oligonucleotides inhibiting IFN- α production, (iii) anti-IFN- α/β -receptor antibodies, mutant type I IFN/Fc fusion proteins, type I IFN receptor fusion proteins, or small molecules interfering with type I IFN signalling.

One aspect of the invention relates to a method of treating psoriasis comprising administering an anti-IFN- α antibody or antibody fragment in a quantity effective against psoriasis to a mammal in need thereof, for example to a human requiring such treatment. The treatment may be for prophylactic or therapeutic purposes. For the administration, the anti-IFN- α antibody is preferably in the form of a pharmaceutical preparation comprising the anti-IFN- α antibody and optionally a pharmaceutically acceptable carrier and optionally adjuvants. The anti-IFN- α antibody is used in an amount effective against psoriasis. The dosage of the active ingredient depends upon the species, its age, weight, and individual condition, the individual pharmacokinetic data, the mode of administration, and whether the administration is for prophylactic or therapeutic purposes. In the case of an individual having a bodyweight of about 70 kg the daily dose administered is from approximately 1 mg to approximately 500 mg, preferably from approximately 10 mg to approximately 100 mg, of an anti-IFN- α antibody.

Administering other blocking agents referred to above is also included in the invention, in particular administering pharmaceutical preparations comprising short interfering (si) RNA or antisense oligonucleotides inhibiting IFN- α production, or anti-IFN- α/β -receptor antibodies, mutant type I IFN/Fc fusion proteins, type I IFN receptor fusion proteins or small molecules interfering with type I IFN signalling. These compounds are likewise used in an amount effective against psoriasis. The dosage is chosen by the practitioner based on the particular compound to be administered and the individual pharmacokinetic data, and also on the species, its age, weight, and individual condition and the mode of administration.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration, such as intravenous, intramuscular or subcutaneous administration, are especially preferred. The pharmaceutical compositions comprise from approximately 1% to approximately 99% active ingredient, preferably from approximately 20% to approximately 90% active ingredient.

For parenteral administration preference is given to the use of suspensions or dispersions of the anti-IFN- α antibody or other type I IFN blocking agent mentioned above, especially in isotonic aqueous solutions, which, for example, can be made up shortly before use. The pharmaceutical compositions may be sterilized and/or may comprise excipients, for example preservatives, stabilizers, wetting agents and/or emulsifiers, solubilizers, viscosity-increasing agents, salts for regulating osmotic pressure and/or buffers and are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional dissolving and lyophilizing processes.

An antibody useful in the invention is prepared by standard methods. Humanized antibodies and antibody fragments are obtained by recombinant technologies as previously described [reviewed by Dall'Aqua et al., *Curr Op Struct Biol* 1998, 8: 443-50]. Alternatively, entirely human antibodies can be obtained using either phage display technologies [reviewed by Winter et al., *Annu Rev Immunol* 1994, 12: 433-55] or transgenic "human" mice with partial human heavy and light chain loci inserted into their genomes [reviewed by Brüggenman et al., *Curr Op Biotechnol* 1997, 8: 503-8]. Preparation of si RNA or antisense oligonucleotides likewise uses standard technology.

An anti-IFN- α antibody or other type I IFN blocking agent mentioned above can be administered alone or in combination with one or more other therapeutic agents, possible combination therapy taking the form of fixed combinations of a blocking agent of the invention and one or more other therapeutic agents known in the treatment of psoriasis, the administration being staggered or given independently of one another, or being in the form of a fixed combination.

Combination partners considered are topical corticosteroids, UV light, retinoids, methotrexate, other biologics targeting the altered immune system in psoriasis or derivatives of vitamin D3.

The following Examples serve to illustrate the invention without limiting the invention in its scope.

Examples

Real time quantitative PCR. Total RNA from homogenized skin specimens is extracted and reverse transcribed as previously described [Boyman et al., J Exp Med 2004, 199: 731-736]. Complementary DNA is quantitatively analyzed for the expression of IFN- α and IRF-7 transcripts by real time PCR, using primers designed against most human IFN- α sequences (purchased from Applied Biosystems, Foster City, CA) and against human IRF-7 (left, TCCCCACGCTATACCATCTACCT-3'; right, ACAGCCAGGGTTCCAGCTT-3'). 18S ribosomal RNA is used for normalisation. In the humanized mouse model IFN- α quantification is done by using a primer kit recognizing most human IFN- α genes and which does not recognize its mouse counterpart (purchased from Search-LC, Heidelberg, Germany). Human GAPDH mRNA levels are quantified using human-specific primers (left, ATTGCCCTCAACGACCACTTTG-3'; right, TTGATGGTACATGAAAGGTGAGG-3') and used for normalization.

Animals, and Transplantation Procedure. AGR129 mice, deficient in type I (A) and type II (G) IFN receptors in addition to being RAG-2⁺, are kept pathogen free throughout the study. Keratomes of symptomless pre-psoriatic skin are transplanted to the back of mice using an absorbable tissue seal, as previously described [Boyman et al., *loc. cit.*]. 35 days after engraftment transplanted skin is removed and snap frozen for histological or mRNA expression analysis. CD3⁺ T cell counts, acanthosis and papillomatosis index are determined histologically as previously published [Boyman et al., *loc. cit.*]. CD3⁺ T cell values represent the mean cell count of three random fields assessed by a 400-fold magnification by two independent investigators. The indicated papillomatosis and acanthosis values represent the mean of 10 random areas of each sample.

Neutralization Studies. Dosage and schedule of antibody administration are deduced based on previous data with anti-human monoclonal antibodies against other cell surface molecules, and administered as follows: (i) intravenous injection of 30 μ g neutralizing anti-human IFN- α/β Receptor Chain 2 (CD118) mAb (Clone MMHAR-2, purchased from PBL Biomedical Laboratories) twice weekly for 35 days, starting at day 0 after transplantation; (ii) Intravenous injection of 30 μ g anti-BDCA-2 mAb (Miltenyi Biotec) twice weekly for 35 days, starting at day 0 after transplantation. For IFN- α reconstitution experiments, 30'000 IU recombinant human IFN- α 2a (Roferon[®]A, Roche Pharma AG, Reinach, Switzerland) are administered subcutaneously 3 times a week for 35 days. Dosage corresponds to the therapeutic dose of 8 Mio IU used in humans, and is deduced by an allometric approach as previously described [Boyman et al., *loc. cit.*].

Claims

1. Use of a type I interferon blocking agent for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of psoriasis.
- 5 2. Use according to claim 1 wherein the type I interferon blocking agent is a type I interferon antagonist.
3. Use according to claim 2 wherein the type I interferon antagonist is an IFN- α antagonist.
- 10 4. Use according to claim 3 wherein the IFN- α antagonist is an anti-IFN- α antibody or antibody fragment.
- 15 5. Use according to claim 1 wherein the type I interferon blocking agent is a type I interferon receptor fusion protein
6. Use according to claim 1 wherein the type I interferon blocking agent is a short interfering (si) RNA or an antisense oligonucleotide inhibiting IFN- α production.
- 20 7. Use according to claim 1 wherein the type I interferon blocking agent is a type I interferon receptor antagonist.
8. Use according to claim 7 wherein the type I interferon receptor antagonist is an anti-IFN- α/β -receptor antibody, mutant type I IFN/Fc fusion protein or small molecule specifically interfering with type I IFN signalling.
- 25 9. Use according to claim 7 wherein the type I interferon receptor antagonist is an anti-IFN- α/β -receptor antibody or antibody fragment.
- 30 10. Use according to claim 4 or 9 wherein the antibody is a humanized antibody.
11. A method of prevention and treatment of psoriasis using a type I interferon blocking agent.

SEQUENCE LISTING

<110> Nestle, Frank O.
Gilliet, Michel

<120> Type I interferon blocking agents for prevention and treatment of psoriasis

<130> UZ-06/167

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 23
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> primer for IRF-7, left

<400> 1
tccccacgct ataccatcta cct 23

<210> 2
<211> 19
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> primer for IRF-7, right

<400> 2
acagccaggg ttccagctt 19

<210> 3
<211> 22
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> primer for GAPDH, left

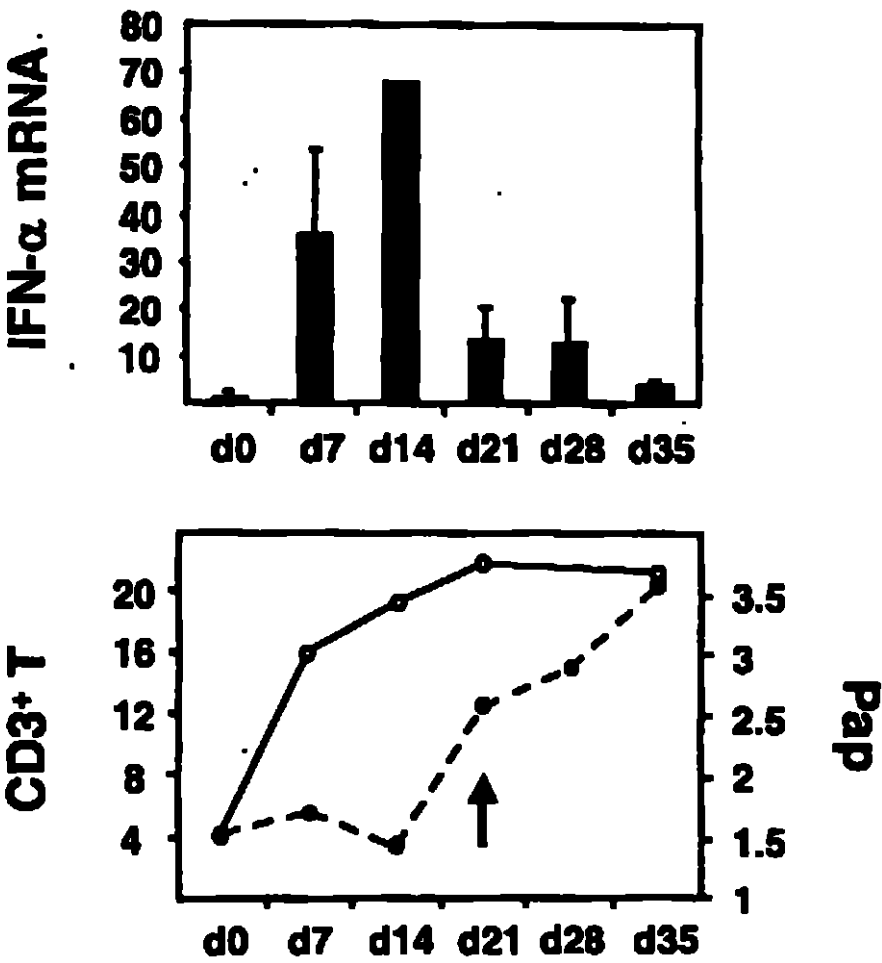
<400> 3
attgccctca acgaccactt tg 22

<210> 4
<211> 23
<212> DNA
<213> artificial

<220>
<223> primer for GAPDH, right

<400> 4
ttgatgggtac atgaaagggtg agg 23

(c)



(d)

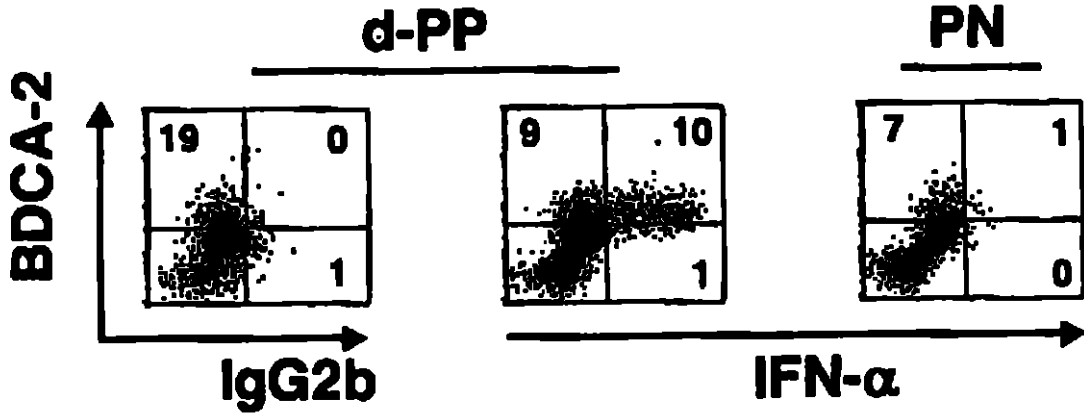
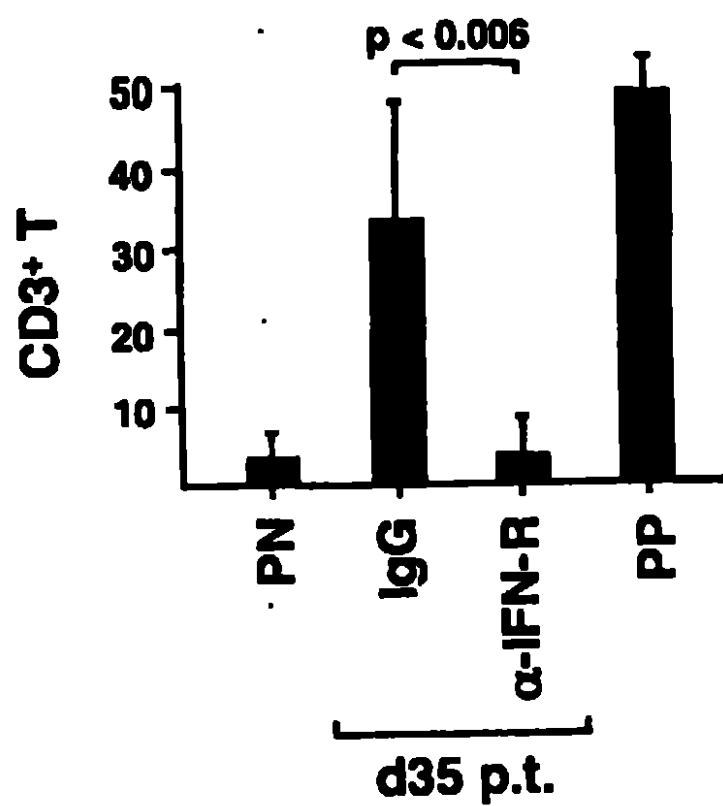
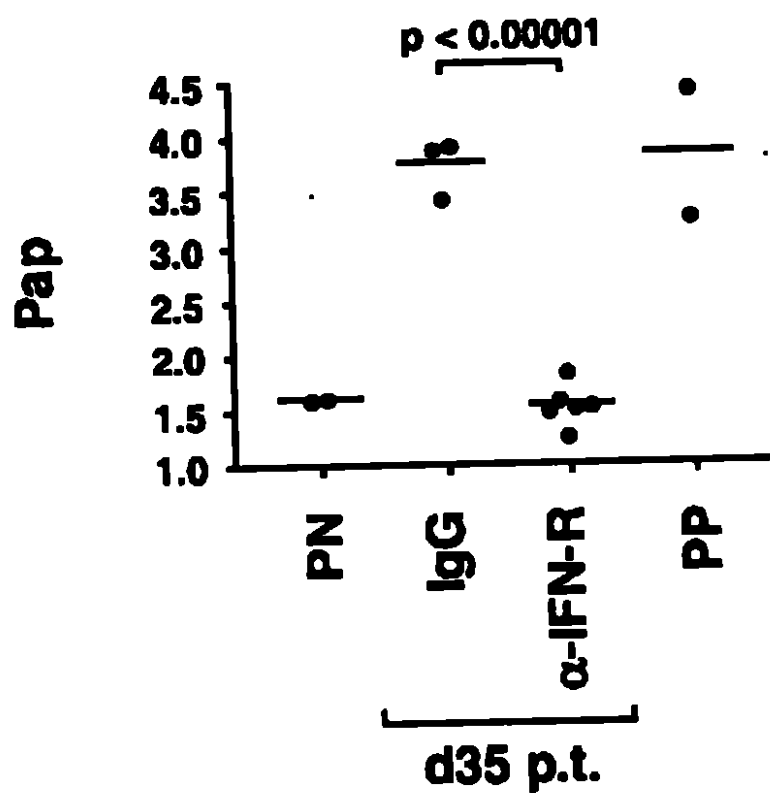


Fig. 2

(a)



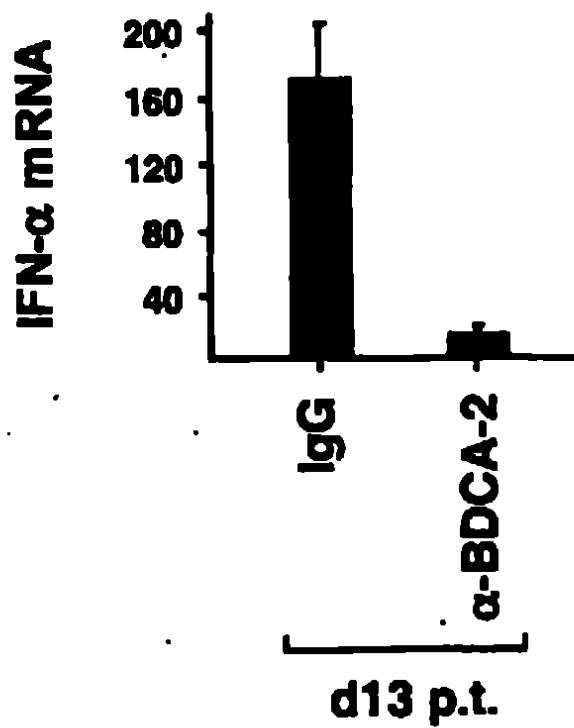
(b)



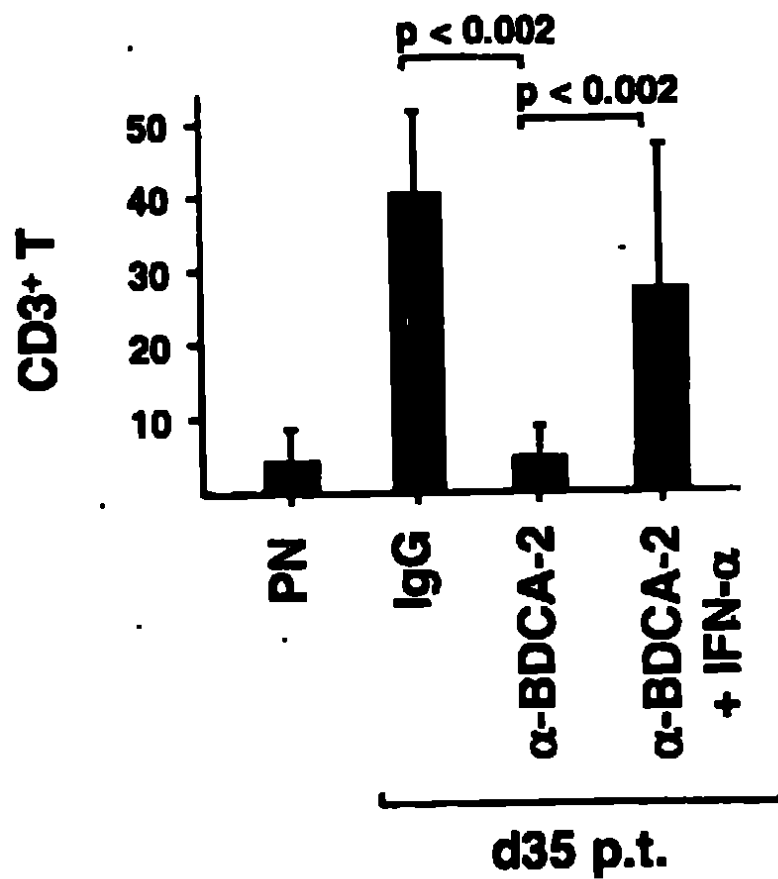
14

Fig. 3

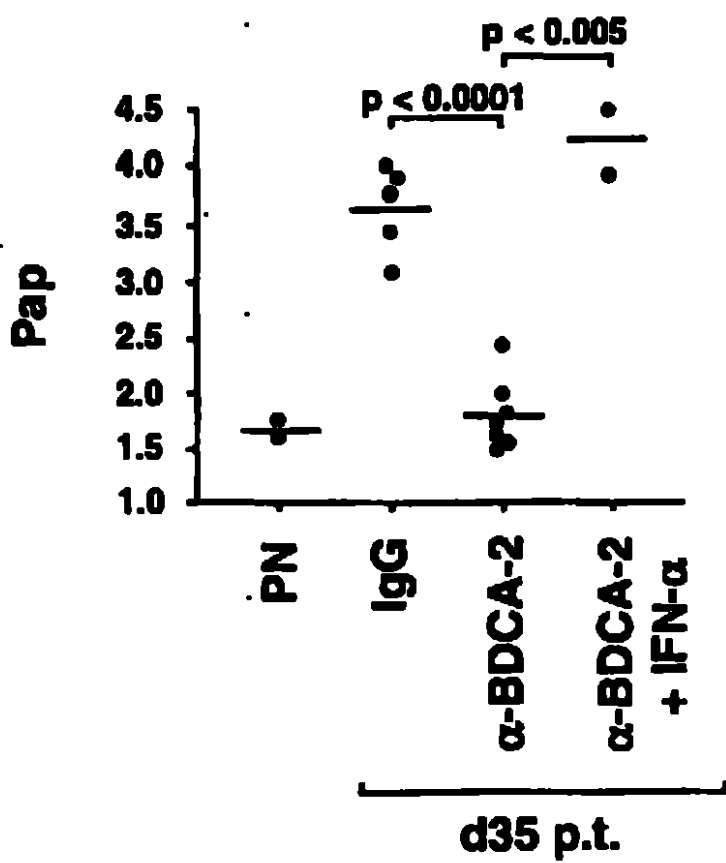
(a)



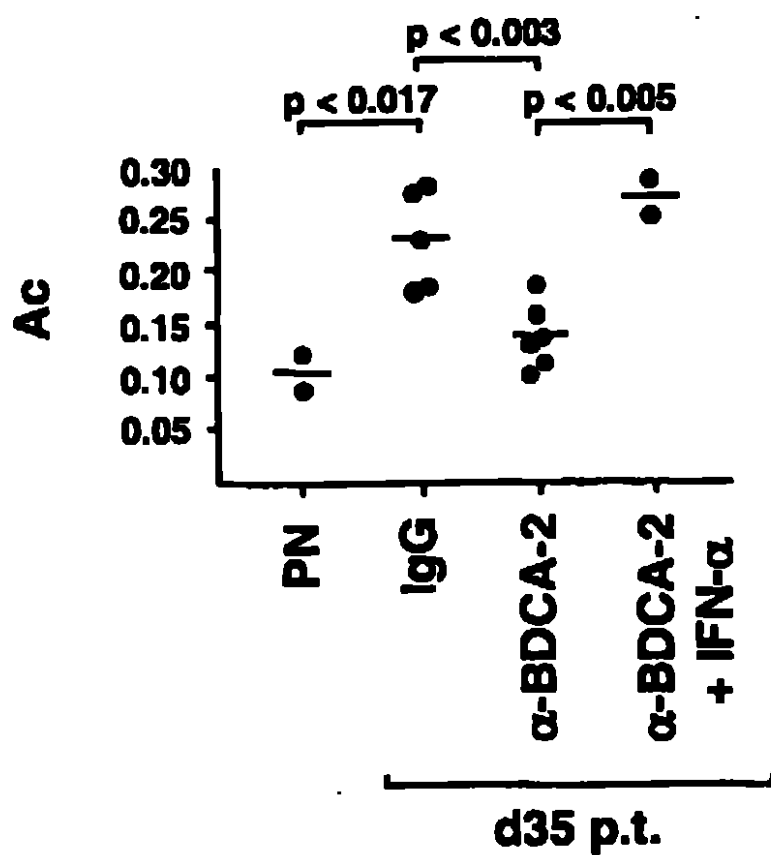
(b)



(c)



(d)



SOLICITUD INTERNACIONAL PRESENTADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PTC)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual en Materia de Patentes Oficina Internacional	WFO SELLO	(10) Número de Publicación Internacional WO 2006/077247 A1
(43) Fecha de Publicación Internacional 13 de Abril de 2006 (13.04.2006)		PCT
(51) Clasificación de Patente Internacional: A61K 39/395 (2006.01)	(81) Estados Designados: (a menos que se indique otra cosa, para cada clase de protección nacional disponible) AP, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.	
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/CH2005/000566	(84) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada clase de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, DE, BE, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Fecha de Presentación Internacional: 30 de Septiembre de 2005 (30.09.2005)	Publicado Con reporte de búsqueda internacional Antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y para ser republicado en el momento de la recepción de las enmiendas Para el código de dos letras y otras abreviaturas, referirse a "Nota de puntos en código y abreviaciones" que aparece en el inicio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT	
(25) Idioma de presentación: Inglés		
(26) Idioma de publicación: Inglés		
(30) Fecha de prioridad: 0440562K.1 7 de Octubre 2004 (07.10.2004) HP.		
(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US) UNIVERSITÄT ZÜRICH [CH/CH]; Protektiva, Forschung, Rämistrasse 71, CH-8006 Zürich (CH).		
(72) Inventor: y (75) Inventor/solicitante: (para US solamente): GILLJET, Michael [CH/US]; 3703 Alhambra Drive, 77584 Pearland (US). NESTLE, Frank, O. [DE/US]; 430 Rar 61st Street, 10021 New York (US).		
(74) Agentes: SCHMAUDER & PARTNER AG; Zwängiweg 7, CH 8038 Zürich (CH).		

(54) Título AGENTES BLOQUEADORES DE INTERFERÓN TIPO I PARA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE PSORIASIS.

(57) Resumen de la invención:
El descubrimiento de precursores de células dendríticas plasmacitoides (PDC por sus siglas en inglés) o como células efectoras cruciales con alta producción de interferones tipo I (IFN) en desarrollo temprano de psoriasis ha llevado a la presente invención que el bloqueo de IFN del tipo I puede ser usada para la prevención y terapia de psoriasis. La invención se relaciona al uso de un agente de bloqueo de interferón del tipo I, tal como el antagonista de IFN del tipo I (por ejemplo, el anticuerpo anti-IFN-α) o antagonista del receptor IFN del tipo I, para la preparación de un medicamento para la prevención y tratamiento de psoriasis, y a un método para la prevención y tratamiento de psoriasis usando un agente bloqueador de interferón del tipo I.

1

AGENTES BLOQUEADORES DE INTERFERÓN TIPO I PARA PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO DE PSORIASIS

Campo de la Invención

5 La invención se relaciona al uso de un agente bloqueador de interferón del tipo I para la preparación de un medicamento para la prevención y tratamiento de psoriasis, y a un método de prevención y tratamiento de psoriasis usando un agente bloqueador de interferón del tipo I.

10 **Antecedentes de la Invención**

 La psoriasis es una enfermedad inflamatoria relacionada a la autoinmunización común la cual afecta la piel humana. Hay una evidencia imperativa que, similarmente a la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, la formación
15 de psoriasis resulta de una activación de auto perpetuación abierta de células T secretoras de IFN- γ autoreactivo. El síntoma inicial de lesiones de piel es seguido por recaídas crónicas de la enfermedad, típicamente accionadas por factores ambientales los cuales incluyen infecciones, tensión
20 mecánica y fármacos. Se ha propuesto que estos estímulos pueden accionar la cascada de células T patogénicas a través de una respuesta inmune innata aún no identificada.

 Los precursores de células dendríticas plasmacitoides (PDC por sus siglas en inglés) son efectores
25 clave en inmunidad antiviral innata debido a su única capacidad para secretar cantidades grandes de interferones del tipo I (IFN- α/β) en respuesta a estimulación viral. Los PDC expuestos viralmente se diferencian subsecuentemente en células dendríticas estimuladoras de células T (DC por sus
30 siglas en inglés) por si mismas o inducen la maduración de DC

mieloides no participativas a través de IFN- α , de esta forma proporcionando un enlace único entre inmunidad antiviral innata y adaptiva. Durante la homeostasis, los PDC son encontrados exclusivamente en sangre y órganos linfoides, sin embargo la infección viral lleva a un reclutamiento activo de PDC a partir de la sangre en sitios periféricos de infección primaria. Mollenberg et al. [J Invest Dermatol 2002, 119:1096-1102] han mostrado que los PDC pueden también acumularse en tejidos periféricos de ciertos desórdenes inflamatorios no infecciosos tales como dermatitis de contacto alérgica, lupus eritematoso cutáneo y psoriasis, sin embargo una relevancia funcional para PDC o sus productos secretados tales como IFN del tipo I no ha sido manejada o probada hasta ahora.

Los IFN del tipo I (IFN- α , IFN- β , IFN- ω) son miembros de una familia de citosina la cual incluye varias proteínas de IFN- α relacionadas estructuralmente y una proteína de IFN- β sencilla que enlaza al receptor superficial de IFN del tipo I. Los IFN del tipo I inhiben la replicación viral, incrementan el potencial lítico de células NK, incrementan la expresión de moléculas MHC de la clase I y estimulan el desarrollo de células auxiliares T 1 en humanos.

En el pasado, ha habido algunos reportes en la literatura que tratan de la asociación entre la psoriasis y los IFN del tipo I o la descripción de agentes de bloqueo de IFN- α . Schmid et al. [J of IFN Res 1994, 14:223-234] han detectado bajos niveles de expresión de ARNm de IFN- α en epidermis de psoriasis. Sin embargo, han fallado para mostrar la expresión de IFN- α en el nivel de la proteína.

Adicionalmente el IFN- α es encontrado solamente en el compartimiento epidérmico. Aunque los autores proporcionan evidencia directa de que el sistema de IFN- α es activado localmente en psoriasis ellos concluyen que esto pueda ser el resultado de una infección viral o una desregularización de la red de citosina.

Van der Fits et al. [J. Invest. Dermatol 2004, 122:51-60] describen una trayectoria de señalización del interferón del tipo I activada en piel lesionada por psoriasis, pero no sugieren que el bloqueo de esta trayectoria puede ser usada para la prevención o terapia de la psoriasis. Reportes de casos sencillos han indicado que el IFN- α sistémico dado durante una terapia adyuvante de melanoma o terapia de hepatitis puede ocasionalmente accionar la psoriasis en individuos predispuestos [Pauluzzi et al., Acta Derm Venereol 1993, 73:395; Funk et al., Br J Dermatol 1991, 125:462-5]. Sin embargo, esto es un caso raro el cual considera la alta prevalencia de psoriasis y el uso frecuente de IFN- α en pacientes con cáncer así como también en terapia anti-infecciosa. Adicionalmente, el IFN- α es solo pensado para ser uno de muchos factores capaces de inducir la psoriasis. Otros factores tales como el estrés físico y psicológico, infección con VIH así como también varios medicamentos los cuales incluyen litio, bloqueadores beta y fármacos antimalaria son también bien conocidos como accionadores de psoriasis. Las dosis de IFN- α terapéuticas, agregadas a través de la rina exógena, puede ser un accionador no específico de varios factores posibles los cuales inducen psoriasis corriente abajo.

Chuntharapai et al. [Cytokine 2001, 13 :250-260] en

enfocan en el desarrollo de un agente terapéutico que neutraliza IFN- α , es decir el desarrollo de un anticuerpo humanizado. No se proporcionan datos experimentales para mostrar la prevención o terapia en cualquiera de las enfermedades autoinmunes conocidas, aunque la diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM por sus siglas en inglés) o lupus eritematoso sistémico (SLE por sus siglas en inglés) son mencionados como enfermedades potenciales a ser tratadas. El documento cuestiona el establecimiento
5 alrededor de una asociación entre IFN- α y psoriasis o enfermedad de Crohn por hacer referencia al número limitado de pacientes que han sido analizados.

La solicitud WO 001/64936 [Wieser] describe homodímeros de péptido y heterodímeros de péptido que enlazan
15 al receptor de IFN- α y se enfoca a las actividades físicas y bioquímicas de estos compuestos los cuales representan los substitutos de IFN- α 2. La aplicación de estos compuestos a enfermedades inflamatorias y neoplásicas es sugerida en el sentido más amplio, y la lista de enfermedades también
20 contiene psoriasis. Sin embargo, no hay indicación de que antagonistas de IFN- α 2 puedan ser usados.

Hay una necesidad no cumplida para novedosas terapias de psoriasis ya que las terapias actuales de psoriasis son limitadas por su eficacia limitada, sus efectos
25 secundarios y su incapacidad para prevenir nuevas recaídas. Mientras novedosos fármacos tales como terapias objetivas anti-TNF- α son capaces de inducir la rápida remisión de la enfermedad, la terapia a largo plazo no es una opción debido a su alta toxicidad potencial.

30 Sumario de la Invención

La invención se relaciona al uso de un agente bloqueador de interferón del tipo I, tal como un antagonista de IFN del tipo I o antagonista del receptor de IFN del tipo I, para la preparación de un medicamento para la prevención y tratamiento de psoriasis, y para un método de prevención y tratamiento de psoriasis usando un agente bloqueador de interferón del tipo I.

En particular, la invención se relaciona a tal uso, en donde el antagonista de IFN del tipo I es un antagonista de IFN- α , por ejemplo un anticuerpo anti-IFN- α o fragmento de anticuerpo, preferentemente un anticuerpo humanizado, una proteína de fusión del receptor de IFN del tipo I, o también ARN de interferencia corta (si por sus siglas en inglés) u oligonucleótidos antisentido los cuales inhiben la producción de IFN- α por objetivación específica a secuencia de ARNm de IFN- α . Reactivos similares los cuales antagonizan otros miembros de familia de IFN del tipo I o grupos de IFN del tipo I son también parte de la invención. La invención además se relaciona a tal uso, en donde el antagonista del receptor de IFN del tipo I es un anticuerpo del receptor anti-IFN- α/β o fragmento de anticuerpo, proteína de fusión de IFN/Fc del tipo I mutante o molécula pequeña la cual interfiere específicamente la señalización de IFN del tipo I.

Breve Descripción de las Figuras

Las Figuras 1a-1d muestran que la producción de IFN- α es un evento temprano durante el desarrollo de lesiones de la piel por psoriasis y es principalmente mediada por PDC dérmico.

Fig. 1(a) expresión de IFN- α y ARNm de IRP-7 normalizada en lesiones de placa por psoriasis (PP, n=24) y

piel normal (NN, n=11). Las Figuras del eje x (ARNm) representan la expresión de ARNm relativo.

Fig.1(b) Inmunoquímica para proteína MxA en
 crisecciones de lesiones de placa por psoriasis (PF, n=3),
 5 piel sin complicaciones de pacientes con psoriasis (PN, n=4),
 piel normal de individuos saludables (NN, n=4) y espécimen de
 piel de dermatitis atópica (AD, n=4). Los porcentajes de
 células MxA-positivas entre las células dérmicas y
 epidérmicas totales son calculados a partir de la media de
 10 dos cuentas independientes de tres campos aleatorios con
 amplificación de 100 veces. +=0-25%, ++=25-50%, +++=50-75%,
 ++++=75-100%, <=abajo del límite de detección.

Fig.1 (c) La expresión de IFN- α lesional durante el
 desarrollo espontáneo de una lesión por psoriasis a partir de
 15 piel sin complicaciones trasplantada en ratones AGR^{-/-}. Las
 cinéticas de expresión de ARNm de IFN- α humana con relación a
 ARNm de GAPDH humano (ARNm de IFN- α , barras) en comparación
 con la expansión de células T CD3 residentes (CD3, línea
 sólida) y la inducción de papilomatosis soriática (Pap, línea
 20 punteada). d=días después del trasplante. Los datos
 representan la media +/- desviación estándar (SD por sus
 siglas en inglés) de dos experimentos independientes.

Fig.1 (d) Doble tinción de IFN- α intracelular y
 EDCA-2 superficial en suspensiones de células simples
 25 dérmicas derivadas de desarrollo de lesiones por psoriasis
 (d-PF, bordes en progreso de placas soriáticas) y piel sin
 complicaciones (PN por sus siglas en inglés). Figuras en los
 cuadrantes representan %.

Figuras 2a-2b. Señales de IFN- α/β es crucial para
 30 la expansión de células T locales y el desarrollo de

psoriasis.

Fig.2(a) Cuenta de células T CD3 total y (b) papilomatosis epidérmica (Pap) en injertos de piel antes del trasplante (día 0 de piel sin complicaciones, PN) y 35 días post trasplante (p.t.) después de la administración de anticuerpo de control acoplado a isotipo (IgG) o un receptor anti-IFN- α /B mAb (α -IFN-R), o en placa psoriática (PP) del donador de injerto. Las barras de error en (a) representan una desviación estándar (SD). Los puntos en la fig 2 (b) representan independientemente ratones injertados.

Figura 3a-3d. El desarrollo de psoriasis es dependiente a la producción de IFN del tipo I por PDC.

Fig.2 (a) expresión de ARNm del IFN α humano total con relación al ARNm de GAPDH humano en injertos de piel cosechados 13 días post trasplante (p.t.) después de la administración de Ab (IgG) de control de isotipo o mAb anti-BDCA-2 (α -BDCA-2).

Fig. 3(b) Cuenta de células T de CD3 total, fig.3(c) papilomatosis epidérmica (Pap) y fig. 3(d) acantosis (Ac) en injertos de piel antes del trasplante (piel sin complicaciones d 0, PN) y 35 días post trasplante (p.t.) después de la administración de Ab (IgG) de control acoplado a isotipo; mAb anti-BDCA-2 (α -BDCA-2), o anti-BDCA2 más IFN- α 2 recombinante humano (α -BDCA-2 + IFN- α).

25 Descripción Detallada de la Invención

El descubrimiento de PDC como células efectoras cruciales con alta producción de IFN del tipo I en desarrollo temprano de psoriasis ha llevado a la presente invención a que pueda ser usado bloqueo de IFN del tipo I como prevención y terapia de psoriasis. Altos números de PDC que infiltran la

piel de tanto lesiones de placa psoriática así como también
piel sin complicaciones (la cual parece normal) de pacientes
psoriáticos pueden ser mostrados por inmunohistoquímica y
citometría de flujo de suspensiones de células simples usando
5 un anticuerpo específico para PDC (anti-B220-2). En forma
interesante, en contraste al fenotipo restante de PDC en piel
sin complicaciones, PDC que infiltra lesiones de placa
psoriática exhiben un fenotipo activado. La activación de PDC
durante la transición de piel no implicada en lesiones de
10 placa psoriática contribuye a la patogénesis de psoriasis.

Antagonizar los IFN del tipo I (por ejemplo
antagonizar IFN- α , mientras no se toca a IFN- β) proporciona
la única oportunidad para objetivar específicamente el
proceso de enfermedad autoinmune mediada por IFN del tipo I
15 en psoriasis mientras que potencialmente deja una respuesta
inmune antiviral mediada por IFN- β importante intacta.
Antagonizar IFN- α no solamente mejora la enfermedad, sino
también previene la recaída como se demuestra en un modelo
preclínico relevante. El modelo de ratón de psoriasis AGR
20 (Boyman et al., J. Exp. Med. 2004, 199:731-736) proporciona
por primera vez la plataforma para mejorar la eficacia del
bloqueo de IFN del tipo I en prevención y terapia de
psoriasis. Este modelo de psoriasis clínicamente relevante
soporta que inhibir el IFN del tipo I bloquea el desarrollo
25 de psoriasis y es una forma potente para evitar y tratar la
psoriasis en humanos.

La expresión de IFN- α durante el desarrollo de
lesiones psoriáticas es estudiada en un modelo de
xenotrasplante, en el cual piel sin complicaciones de
30 pacientes psoriáticos trasplantados en ratones AGR^{-/-} se

convierte espontáneamente en una lesión de piel psoriática totalmente plegada dentro de 35 días: Los ratones AGR129, deficientes en receptor de IFN del tipo I (A) y tipo II (G) además de ser RAG-/-, son mantenidos libres de patógenos en todo el estudio. Los queratomas de piel sin complicaciones son trasplantados en el lomo de ratones usando un sello de tejido absorbible. Este sistema de modelo de ratón humanizado es dependiente de la activación local y proliferación de células T humanas residentes derivadas de la piel pre-psoriática injertada.

El tamizado inicial de lesiones de placa psoriática no muestra sobreexpresión significativa de ARNm de IFN- α comparada con la piel normal de donadores saludables. Sin embargo, las lesiones de placa psoriática pero no piel sin complicaciones o piel normal demuestra una señal de IFN- α con expresión significativamente incrementada de IRF-7, un gen inducible con IFN- α (Figura 1a), y la presencia de la proteína MxA inducible por IFN- α (Figura 1b), sugiriendo que IFN- α se produce más temprano durante el desarrollo del fenotipo de psoriasis. El análisis de expresión de IFN- α humano revela niveles de ARNm incrementados tan temprano como el día 7 después del injerto, alcanzado un pico en el día 14, antes declinado rápidamente (Figura 1c). La inducción de expresión de IFN- α en el día 7 y 14 es paralela por la expansión local de células T residentes. En contraste, la formación de enfermedad, cuantificada por papilomatosis epidérmica, muestra cinéticas retrasadas, iniciando en el día 21 después del trasplante y alcanzado su desarrollo total en el día 35 (Figura 1c). Estos datos indican que la expresión de IFN- α es especialmente importante durante la fase temprana

del desarrollo del fenotipo psoriático pero tiene consecuencias para el proceso total de la enfermedad.

La expresión de IFN- α intracelular es confinada a células BDCA2+ (Figura 1d), indicando que PDC representa los
3 productores de IFN- α principales en lesiones de piel por psoriasis en desarrollo. En contraste, la expresión de IFN- α no es detectable en PDC derivado de piel sin complicaciones ni en sangre periférica del mismo paciente con psoriasis. Ya que PDC contienen altas cantidades de interferones del tipo
10 I. IFN- α derivado de PDC juega un papel crucial en la producción de psoriasis.

La inyección intravenosa para neutralizar el anticuerpo del receptor de anti-IFN- α/β , iniciando inmediatamente después del trasplante, inhibe la activación
15 local y expansión de células T residentes (Figura 2a), y bloquea complementa el desarrollo del fenotipo psoriático, con una papilomatosis reducida significativa (Figura 2b) comparada con ratones que reciben el anticuerpo del control acoplado a isotipo.

20 La conversión espontánea de piel pre-psoriática sin complicaciones a psoriasis en ratones AGX^{-/-} es mediado por activación de PDC y la secreción de IFN- α . El anticuerpo anti-BDCA2 específicamente objetiva el PDC humano e inhibe la producción de IFN del tipo I por PDC in vitro. La inyección
25 intravenosa de anticuerpo monoclonal anti-BDCA2 (mAb) lleva a una reducción 14 veces de IFN- α lesional en el día 13 después del trasplante (Figura 3a), inhibe la expansión de células T dérmica (Figura 3b) y el desarrollo del fenotipo de psoriasis, cuantificado por papilomatosis (Figura 3c) y
30 acantosis (Figura 3d).

La adición de IFN- α exógeno al bloqueo de PDC por
tratamiento anti-BDCA2 invierte completamente la inhibición
de expansión de células T (Figura 2b) e inducción de
desarrollo de psoriasis (Figura 3c, d), confirmando que el
5 desarrollo de psoriasis es mediado por producción de IFN- α
por PDC. Estos datos prueban que IFN- α es el IFN del tipo I
responsable para desarrollo de psoriasis.

El bloqueo específico de IFN- α bloquea la psoriasis
mientras que lleva a tener intacta la señalización de IFN- β
10 para una respuesta inmune antiviral potencial.

Los agentes de bloqueo se refieren a cualquier ADN,
ARN (ARN sí, moléculas antisentido), péptido, proteína
(incluyendo proteína de fusión), anticuerpo o moléculas
pequeñas las cuales interfieren con señalización de IFN del
15 tipo I y función y/o producción de IFN del tipo I por PDC en
enfermedades inflamatorias. En particular tales agentes de
bloqueo son (i) anticuerpos enteros humanizados o anti-IFN- α
humanos o fragmentos de anticuerpo (Fab o scFv), IFN- α
secretado antagonizado, (ii) ARN de interferencia corta (si)
20 u oligonucleótidos antisentido los cuales inhiben la
producción de IFN- α , (iii) anticuerpos del receptor anti-IFN- α/β ,
proteínas de fusión IFN del tipo I mutante/Fc,
proteínas de fusión del receptor de IFN del tipo I, o
moléculas pequeñas las cuales interfieren con señalización de
25 IFN del tipo I.

Otro aspecto de la invención se relaciona a un
método para tratar la psoriasis el cual comprende administrar
un anticuerpo anti-IFN- α o fragmento de anticuerpo en una
cantidad efectiva contra psoriasis a un mamífero en necesidad
30 del mismo, por ejemplo a un humano el cual requiere tal

tratamiento. El tratamiento puede ser para propósitos profilácticos o terapéuticos. Para la administración, el anticuerpo anti-IFN- α está preferentemente en la forma de una preparación farmacéutica la cual comprende el anticuerpo anti-IFN- α y opcionalmente un portador aceptable farmacéuticamente y opcionalmente adyuvantes. El anticuerpo anti-IFN- α es usado en una cantidad efectiva contra psoriasis. La dosis del ingrediente activo depende de las especies, su edad, peso y condición individual, los datos farmacocinéticos individuales, el modo de administración, y si la administración es para propósitos profilácticos o terapéuticos. En el caso de un individuo el cual tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg la dosis diaria administrada es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de un anticuerpo anti-IFN- α .

Administrar otros agentes bloqueadores referidos anteriormente es también incluido en la invención, en particular administrar preparaciones farmacéuticas las cuales comprenden ARN de interferencia corta (si) u oligonucleótidos antisentido los cuales inhiben la producción de IFN- α , o anticuerpos de receptor anti-IFN- α/β , proteínas de fusión Pc/IFN del tipo I mutante, proteínas de fusión del receptor de IFN del tipo I o moléculas pequeñas las cuales interfieren con señalización de IFN del tipo I. Estos compuestos son usados similarmente en una cantidad efectiva contra la psoriasis. La dosis es elegida por el practicante en base al compuesto particular a ser administrado y los datos farmacocinéticos individuales, y también en las especies, su edad, peso y condición individual y el modo de

administración.

Las composiciones farmacéuticas para administración parental, tales como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, son especialmente preferidas.

5 Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de ingrediente activo.

Para administración parental se da preferencia al uso de suspensiones o dispersiones del anticuerpo anti-IFN- α u otro agente de bloqueo IFN del tipo I mencionado anteriormente, especialmente en soluciones acuosas isotónicas, las cuales, por ejemplo, pueden ser hechas hasta poco antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsificantes, solubilizantes, agentes de incremento de viscosidad, sales para regular presión osmótica y/o amortiguadores y son preparados en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de disolución y liofilización convencionales.

Un anticuerpo útil en la invención es preparado por métodos estándar. Anticuerpos humanizados y fragmentos anticuerpos son obtenidos por tecnologías recombinantes como se describe previamente [revisado por Dall'Acqua et al., Curr Op Struct Biol. 1988, 3: 443-50]. Alternativamente, los anticuerpos humanos totalmente pueden ser obtenidos usando ya sea tecnologías de exhibición de fase (revisado por Winter et al., Annu Rev Immunol 1994, 12:433-55) o ratones "humanes" transgénicos con locus pesado y ligero humano parcial

insertado en sus genomas (revisado por Bruggeman et al., Curr Op Biotechnol 1997, 8: 503-8). La preparación de ARN si u oligonucleótidos antiwantido usa similarmente tecnología estándar.

3 Un anticuerpo anti-IFN- α u otro agente bloqueador de IFN del tipo I mencionado anteriormente puede ser administrado solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes, posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijas de un agente bloqueador de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes
10 conocidos en el tratamiento de psoriasis, la administración que es aplicada o dada independientemente entre sí, o que está en la forma de una combinación fija.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

Ejemplos

PCR cuantitativa de tiempo real. El ARN total a partir de especímenes de piel homogenizada es extraído y transcrito en forma inversa como se describe previamente
20 [Boylan et al., J. Exp Med 2004, 199: 731-736]. El ADN complementario es analizado cuantitativamente por la expresión de transcripciones de IFN- α y IRF-7 por PCR de tiempo real, usando cebadores diseñados contra las secuencias de IFN- α más humanas (compradas de Applied Biosystems, Foster City, CA) y contra IRF-7 humano (izquierdo, TCCCCAGGCTATACCATCTACCT-3'; derecho, ACAGCCAGGGTCCAGCTT-3'). El ARN ribosomal 18S es usado para normalización. En el modelo de ratón humanizado la cuantificación de IFN- α se hace por usar un equipo de cebador el cual reconoce los genes de
30 IF- α más humanos y el cual no reconoce su contraparte de

ratón (comprado de Search-Lc, Heidelberg, Alemania). Los niveles de ARNm de GAPDH humano son cuantificados usando cebadores específicos humanos (izquierdo, ATTGCTCTCAACGACCACTTTG-3', derecho, TTGATGGTACATCAAAGGTGAGG-3') y se usa para normalización.

Animales y Procedimiento de Trasplante. Se mantienen los ratones AGR129, deficientes en receptores de IFN del tipo I (A) y tipo II (G) además de ser RAG-2^{-/-}, son mantenidos libres de patógenos en todo el estudio. Los queratomas de piel pre-neoplásicos sin síntomas son trasplantados al lomo de ratones usando un sello de tejido absorbible, como se describe previamente [Boyman et al., loc. cit.]. 35 días después se remueve la piel trasplantada por injerto y se congela poco para análisis de expresión de ARNm o histológico. Las cuentas de células T, acantosis e índice de papilomatosis son determinados histológicamente como se publica previamente [Boyman et al., loc. cit.]. Los valores de células T CD3⁺ representan la cuenta celular promedio de tres campos aleatorios evaluados por una amplificación de 400 veces por dos investigadores independientes. Los valores de papilomatosis y acantosis indicados representan el promedio de 10 áreas aleatorias de cada muestra.

Estudios de neutralización. La dosis y programa de administración de anticuerpo son deducidos en base a los datos previos con anticuerpos monoclonales anti-humanos contra otras moléculas de superficie celular, y se administran como sigue: (i) inyección intravenosa de 30 µg de receptor de IFN-α/β anti humano neutralizante cada 2 (CD119) mAb (MHAR-2 clon, comprado de PBL Biomedical Laboratories) dos veces semanalmente por 35 días, iniciando

en el día 0 después del trasplante; (ii) inyección intravenosa de 30 µg de mAb anti-BDCA-2 (Miltenyi Biotec) dos veces semanalmente por 35 días, iniciando en el día 0 después del trasplante. Para los experimentos de reconstitución de IFN-α, 30'000 IU de IFN-α2a humano recombinante (Roferon®A, Roche Pharma AG, Reinach, Suiza) son administrados subcutáneamente 3 veces una semana por 35 días. La dosis corresponde a la dosis terapéutica de 3 Mio IU usadas en humanos, y se deduce por un procedimiento alométrico como se describe previamente [Boyman et al., loc. cit.].

REIVINDICACIONES

1. El uso de un agente de bloqueo de interferón
del tipo I para la preparación de un medicamento para la
5 prevención y tratamiento de sordas.

2. El uso de conformidad con la reivindicación 1,
en donde el agente de bloqueo de interferón del tipo I es un
antagonista del interferón del tipo I.

3. El uso de conformidad con la reivindicación 2,
10 en donde el antagonista del interferón del tipo I es un
antagonista de IFN- α .

4. El uso de conformidad con la reivindicación 3,
en donde el antagonista de IFN- α es un anticuerpo anti-IFN- α
o fragmento de anticuerpo.

5. El uso de conformidad con la reivindicación 1,
15 en donde el agente de bloqueo de interferón del tipo I es una
proteína de fusión del receptor de interferón del tipo I.

6. El uso de conformidad con la reivindicación 1,
en donde el agente de bloqueo de interferón del tipo I es un
20 ARN de interferencia corta si o un oligonucleótido
antisentido el cual inhibe la producción de IFN- α .

7. El uso de conformidad con la reivindicación 1,
en donde el agente de bloqueo del interferón del tipo I es un
antagonista del receptor de interferón del tipo I.

8. El uso de conformidad con la reivindicación 7,
25 en donde el antagonista del receptor de interferón del tipo I
es un anticuerpo del receptor de anti-IFN- α/β , proteína de
fusión Fc/IFN del tipo I mutante o molécula pequeña la cual
interfiere específicamente con señalización de IFN del tipo
30 I.

9. El uso de conformidad con la reivindicación 7, en donde el antagonista del receptor de interferón del tipo I es un anticuerpo del receptor anti-IFN- α/β o fragmento de anticuerpo.

5 10. El uso de conformidad con la reivindicación 4 ó 9, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

11. Un método para prevención y tratamiento de psoriasis usando un agente de bloqueo de interferón del tipo I.

RESUMEN DE LA INVENCION

El descubrimiento de precursores de células
dendríticas plasmacitoides (PDC por sus siglas en inglés)
5 como células efectoras cruciales con alta producción de
interferones tipo I (IFN) en desarrollo temprano de psoriasis
ha llevado a la presente invención: que bloquee IFN del tipo I
puede ser usada para la prevención y terapia de psoriasis. La
invención se relaciona al uso de un agente de bloqueo de
10 interferón del tipo I, tal como el antagonista de IFN del
tipo I (por ejemplo, un anticuerpo anti-IFN- α) o antagonista
del receptor IFN del tipo I, para la preparación de un
medicamento para la prevención y tratamiento de psoriasis, y
a un método para la prevención y tratamiento de psoriasis
15 usando un agente bloqueador de interferón del tipo I.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Nestle, Frank O.
 Gilliet, Michel

<120> Agentes Bloqueadores de Interferón Tipo I para
 5 Prevención y Tratamiento de Poxiasis

<130> UZ-06/167

<160> 4

<170> Versión Patentin 3.3

<210> 1

10 <211> 23

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<225> Cebador para IRP-7, Izquierdo

15 <400> 1

ttcccagct ataccatcta cct

23

<210> 2

<211> 19

20 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador para IRP-7, derecho

<400> 2

25

acacccaggg ttccagctt

19

<210> 3

<211> 22

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

5 <223> Cebador para GAFDH, izquierdo

<400> 3

attgccctca acgaccactt tg

22

<210> 4

10 <211> 23

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador para GAFDH, derecho

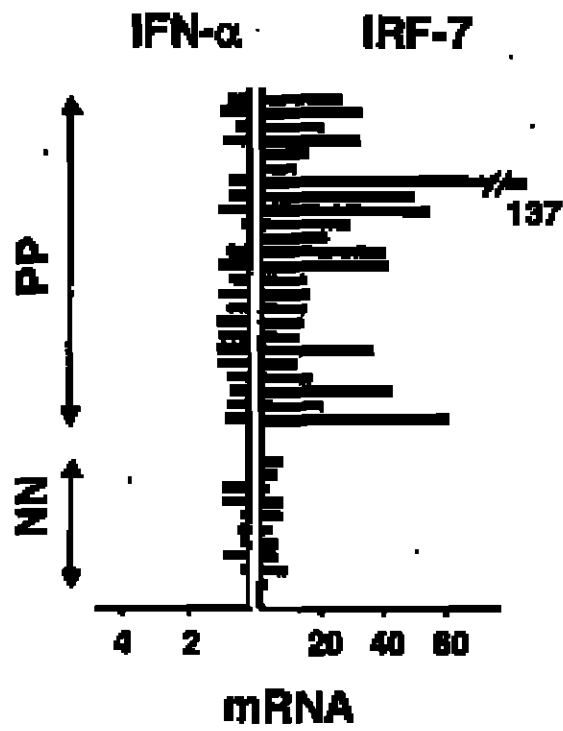
15 <400> 4

ttgatgggtac atgaagggtg agg

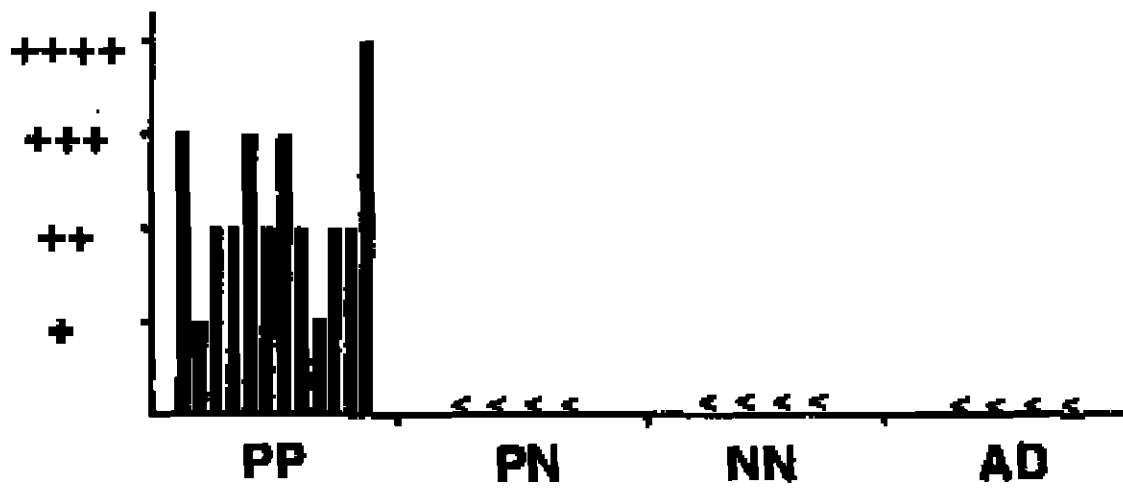
23

Fig. 1

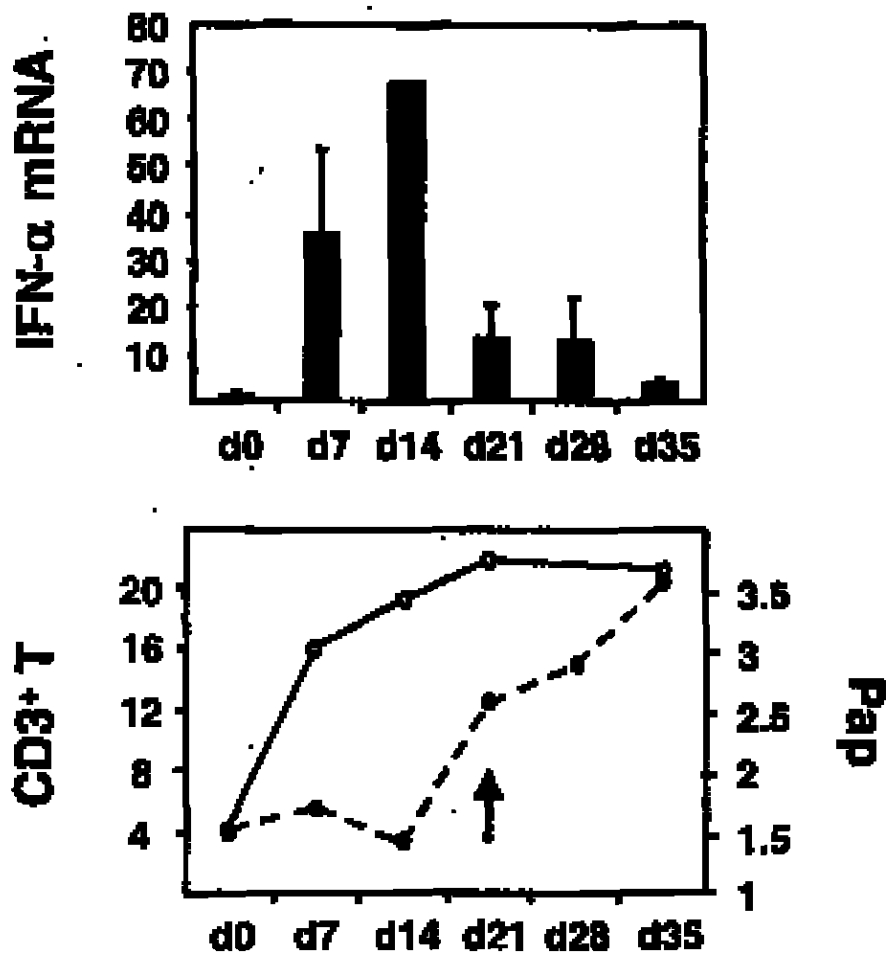
(a)



(b)



(c)



(d)

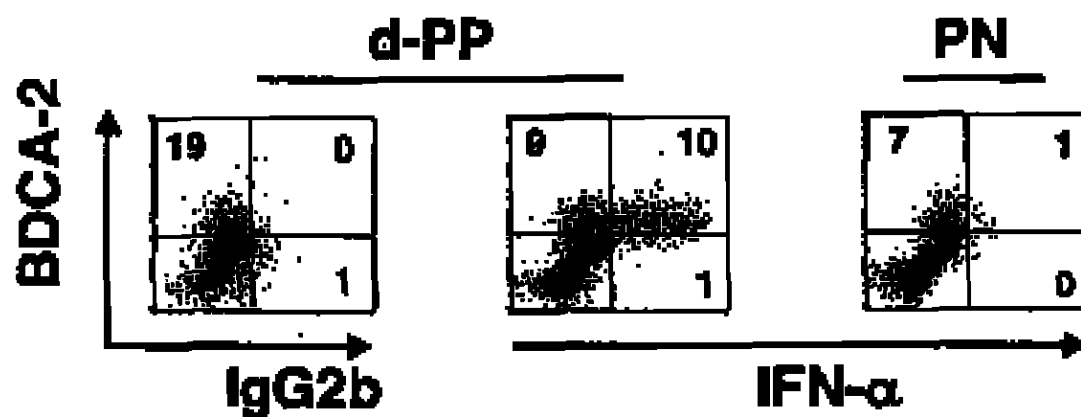
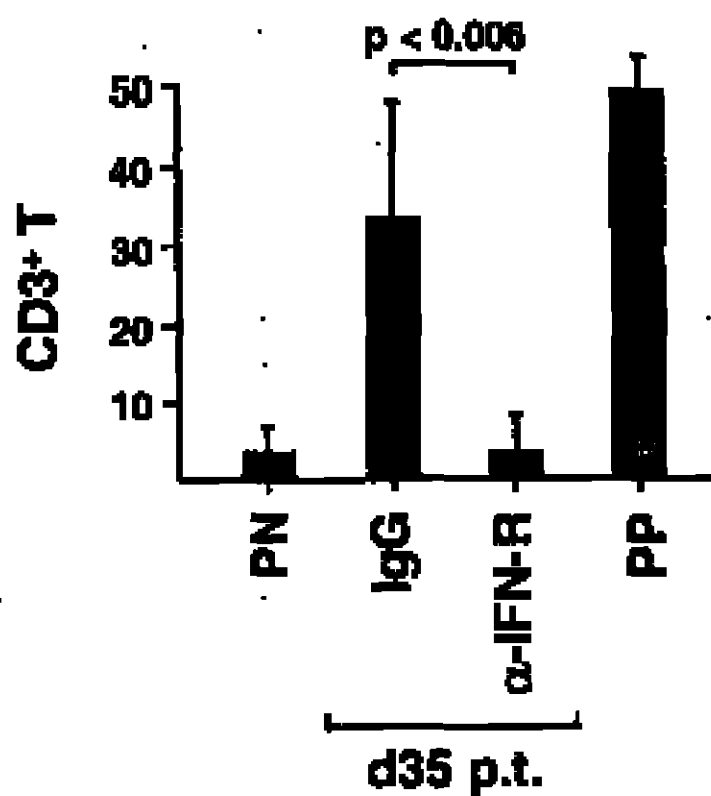
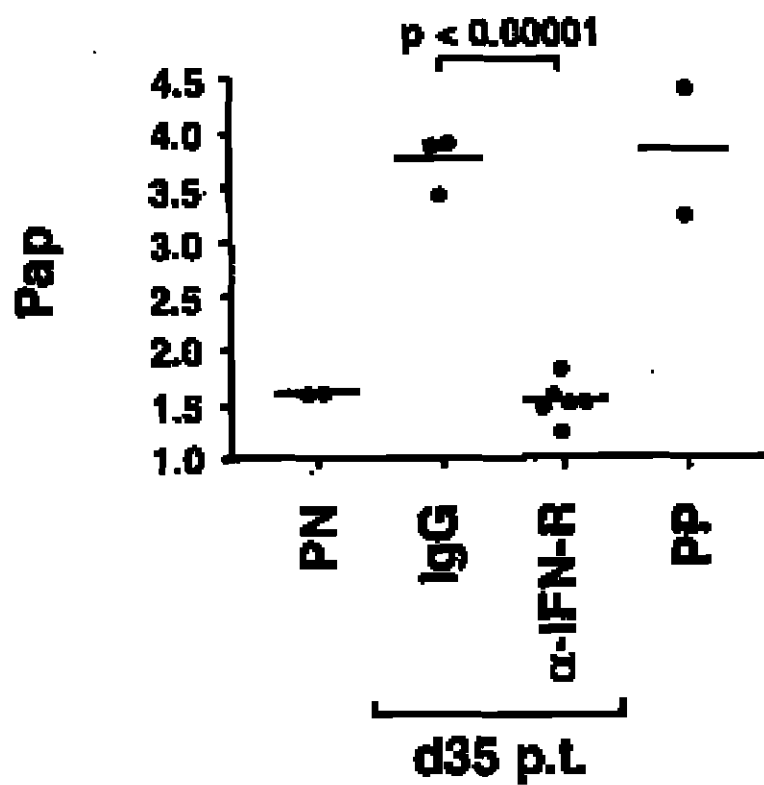


Fig. 2

(a)



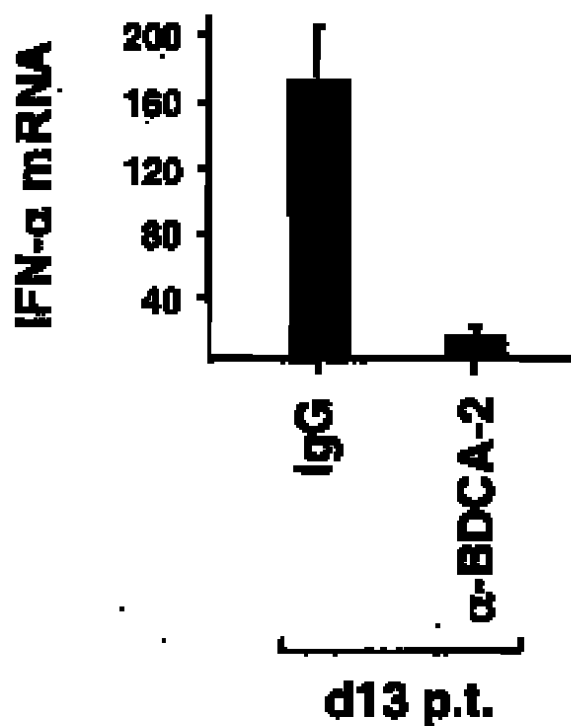
(b)



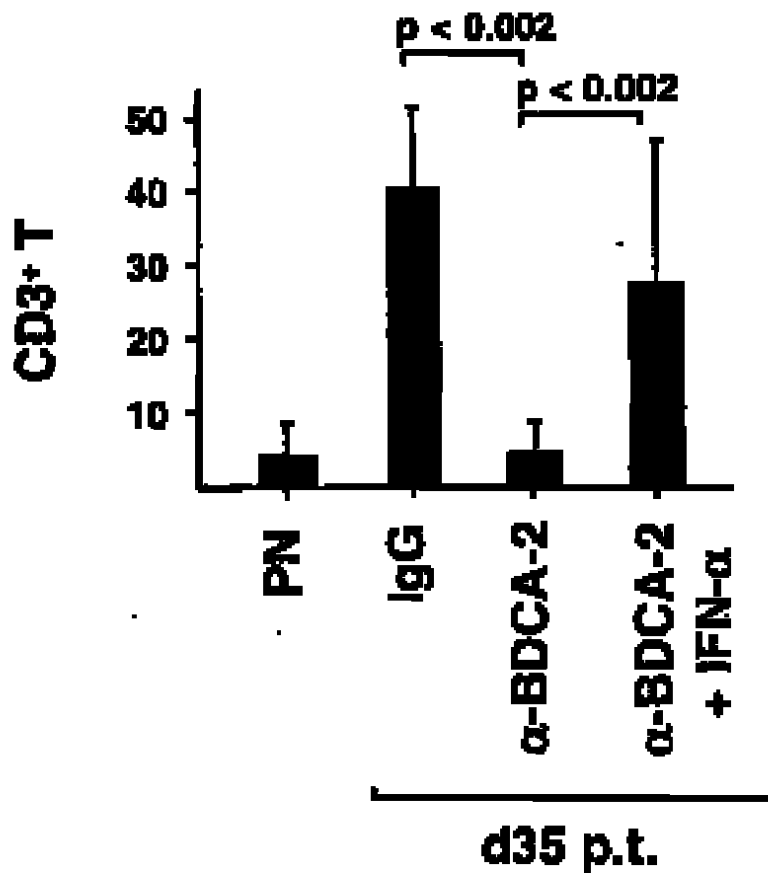
4/10

Fig. 3

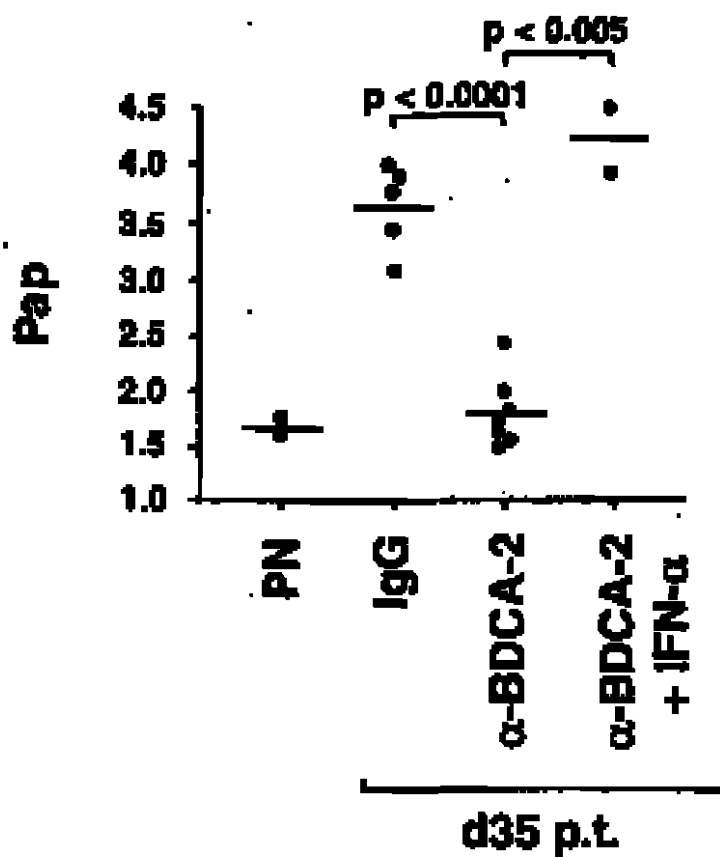
(a)



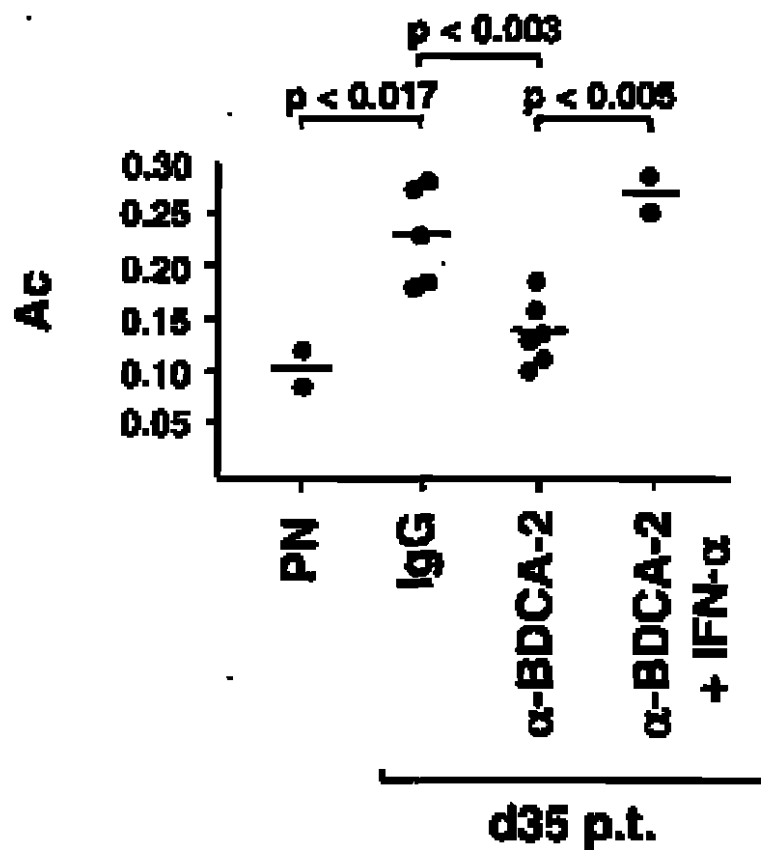
(b)



(c)



(d)



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K39/395		
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) C07K A61K		
Documentation searched with this minimum documentation in 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 practical, search terms used) EPD-Internal, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/067888 A1 (TOVEY MICHAEL GERARD ET AL) 8 April 2004 (2004-04-08) paragraph '0023!; claim 7	1-3,7,11
X	US 2003/147889 A1 (TOVEY MICHAEL GERARD) 7 August 2003 (2003-08-07) paragraph '0024!; claim 7	1-4,7-9,11
X	WO 01/54721 A (PHARMA PACIFIC PTY LTD; TOVEY, MICHAEL, GERARD) 2 August 2001 (2001-08-02) page 7, line 24; claim 7	1-4,11
X	WO 98/28001 A (ADVANCED BIOTHERAPY CONCEPTS, INC) 2 July 1998 (1998-07-02) claim 39	1-4,11
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' abstracts defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'B' earlier document but published on or after the international filing date 'C' document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons (see Specialized) 'D' document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'E' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'F' later document published after the international filing date on priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'G' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or should be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'H' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is compared with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. 'I' singular member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 January 2006		Date of mailing of the international search report 08/02/2006
Name and mailing address of the ISA* European Patent Office, P.O. Box 2016 Patentstr. 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-78) 240-2040, Ex. 31 851 ext. 41 Fax: (+31-78) 240-2016		Authorized officer Stolz, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/CH2005/000566

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/24417 A (MONASH UNIVERSITY; HERTZOG, PAUL, JOHN; HARDY, MATTHEW, PHILIP; OMCZAR) 4 May 2000 (2000-05-04) claims 17,29	1-3
Y	EP 0 563 487 A (LABORATOIRE EUROPEEN DE BIOTECHNOLOGIE S.A) 6 October 1993 (1993-10-06) page 2, line 35; claim 19	1-3,11
Y	WO 01/36487 A (MILTENYI BIOTECH GMBH; SCHMITZ, JUERGEN; DZIONEK, ANDRZEJ; BUCK, DAVID) 25 May 2001 (2001-05-25) page 10, lines 19-21; claim 152	1-3,11
Y	SCHMID P ET AL: "THE TYPE I INTERFERON SYSTEM IS LOCALLY ACTIVATED IN PSORIATIC LESIONS" JOURNAL OF INTERFERON RESEARCH, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, NY, US, vol. 14, no. 5, October 1994 (1994-10), pages 229-234, XP008017805 ISSN: 0197-8357 cited in the application the whole document	1-3,11
Y	WOLLENBERG ET AL.: "Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases" THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 19, no. 5, November 2002 (2002-11), pages 1096-1102, XP002364224 the whole document	1-3,11
Y	VAN DER FITS L. ET AL.: "In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered" THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 122, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 51-60, XP002364225 cited in the application the whole document	1-3,11
P,X	NESTLE F.O.: "Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production" THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 202, no. 1, 4 July 2005 (2005-07-04), pages 135-143, XP002364226 figure 6	1-11

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004067888 A1	08-04-2004	AT 291033 T	15-04-2005
		AU 2865801 A	07-08-2001
		CA 2397267 A1	02-08-2001
		DE 60109412 D1	21-04-2005
		EP 1250358 A1	23-10-2002
		ES 2240475 T3	16-10-2005
		WO 0155215 A1	02-08-2001
		JP 2003525040 T	26-08-2003
US 2003147889 A1	07-08-2003	AU 2865601 A	07-08-2001
		CA 2401086 A1	02-08-2001
		EP 1251873 A1	30-10-2002
		WO 0154721 A1	02-08-2001
		JP 2003531822 T	28-10-2003
WO 0154721 A	02-08-2001	AU 2865601 A	07-08-2001
		CA 2401086 A1	02-08-2001
		EP 1251873 A1	30-10-2002
		JP 2003531822 T	28-10-2003
		US 2003147889 A1	07-08-2003
WO 9828001 A	02-07-1998	AU 730498 B2	08-03-2001
		AU 5730198 A	17-07-1998
		CA 2275692 A1	02-07-1998
		EP 0966300 A1	29-12-1999
WO 0024417 A	04-05-2000	NONE	
EP 0563487 A	06-10-1993	AT 241008 T	15-06-2003
		AU 2349697 A	24-07-1997
		AU 679909 B2	17-07-1997
		AU 3890793 A	08-11-1993
		BG 99141 A	28-07-1995
		CA 2133106 A1	14-10-1993
		CZ 9402369 A3	15-02-1995
		DE 69332997 D1	26-06-2003
		DE 69332997 T2	19-05-2004
		DK 633931 T3	15-09-2003
		WO 9320187 A1	14-10-1993
		ES 2199941 T3	01-03-2004
		FI 944509 A	29-11-1994
		HU 69995 A2	28-09-1996
		JP 7505526 T	22-06-1995
		NO 943625 A	11-11-1994
		NZ 251343 A	27-07-1997
		PT 633931 T	30-09-2003
		US 5919453 A	06-07-1999
WO 0136487 A	25-05-2001	AU 1723301 A	30-05-2001
		CA 2396428 A1	25-05-2001
		CN 1454216 A	05-11-2003
		EP 1301539 A2	16-04-2003
		JP 2004512006 T	22-04-2004

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (50) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 04405628.1 07/10/2004 EP		{51} Int Cl: A61K 39/395 (71) Solicitante(s) UNIVERSITÄT ZÜRICH (72) Inventor(es) MICHEL GILLIET FRANK O. NESTLE (74) Apoderado:	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/05/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30/09/2005 No. de solicitud PCT/CH2005/000566		(87) Publicación Internacional Fecha: 13/04/2006 N° publicación: WO 2006/037247 A1	
(54) Título: AGENTES BLOQUEADORES DE INTERFERON TIPO I PARA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE PSORIASIS.			

Reivindicación(es):

1. El uso de un agente de bloqueo de interferón del tipo I para la preparación de un medicamento para la prevención de psoriasis.
2. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente de bloqueo de interferón del tipo I es un antagonista del interferón del tipo I.
3. El uso de conformidad con la reivindicación 2, en donde el antagonista del interferón del tipo I es un antagonista de IFN- α .
4. El uso de conformidad con la reivindicación 3, en donde el antagonista de IFN- α es un anticuerpo anti-IFN- α o fragmento de anticuerpo.
5. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente de bloqueo de interferón del tipo I es una proteína de fusión del receptor de interferón del tipo I.
6. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente de bloqueo de interferón del tipo I es un ARN de interferencia contra el o un oligonucleótido antisentido al cual inhibe la producción de IFN- α .
7. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente de bloqueo del interferón del tipo I es un antagonista del receptor de interferón del tipo I.

8. El uso de conformidad con la reivindicación 7, en donde el antagonista del receptor de interferón del tipo I es un anticuerpo del receptor de anti-IFN- α/β , proteína de fusión Fc/IFN del tipo I mutante o molécula pequeña la cual interfiere específicamente con señalización de IFN del tipo I.
9. El uso de conformidad con la reivindicación 7, en donde el antagonista del receptor de interferón del tipo I es un anticuerpo del receptor anti-IFN- α/β o fragmento de anticuerpo.
10. El uso de conformidad con la reivindicación 4 ó 9, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
11. Un método para prevención y tratamiento de psoriasis usando un agente de bloqueo de interferón del tipo I.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176087-2

● IDO OFICIAL DE CAJA : 07 - 28,122
FECHA : ABRIL 9 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-040127-00000-0000

Fecha: 2007-04-23 10:07:33 Dep. 2020 NUECREACIONES
Fm 11 PATENTE Y M Ene. 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 48

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CAYETAN ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	55000349	07/04/2007	44,510,000.

CONCEPTO

CANT. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50305-91-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,300.00
	TOTAL :	482,300.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____ COLO 15885 841 001 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 37-040127-00000-0000

Fecha: 2007-04-23 16:07:33 Dep: 2020 NUECREACION
Fin: 11 PATENTE Y DISEÑO Evt: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 40

Comercio
INDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Abdón M. Neiva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	7 40127
	Solicitud internacional	PCT/CH2005/000566
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	555-7330

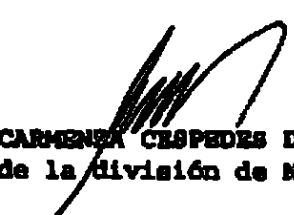
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 JUN 2007
adpall

Qd

ci

1