

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201231234**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **13.07.2012**

C07K 16/00

G01N 33/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

30.04.2018

(96) Evropska patentna prijava:

13.07.2012 EP 12736054.3

(30) Prednostna pravica:

15.07.2011 US 201161508444 P;

28.02.2012 US 201261604412 P;

29.02.2012 US 201261604954 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2013/012722, 24.01.2013

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2731972 B1, 20.12.2017

(86) Mednarodna patentna prijava:

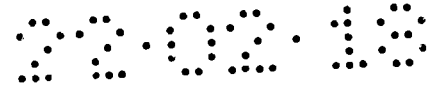
13.07.2012 WO PCT/US2012/046672

(72) Izumitelj: **O'SHANNESY Daniel John, Schwenksville, PA 19473, US**

(73) Imetnik: **EISAI R&D Management Co., Ltd.,
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP**

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **PROTITELESA PROTI FOLATNEMU RECEPTORJU ALFA IN NJIHOVA UPORABA**

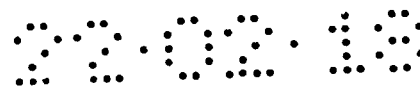


EP 2731972 B1

Protitelesa proti folatnemu receptorju alfa in njihova uporaba

Patentni zahtevki

1. Izolirano protitelo ali antigen vezavni fragment le-tega, specifičen za folatni receptor alfa ($FR\alpha$), ki obsega lahkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 26, lahkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 27, lahkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 28, težkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 30, težkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 31, in težkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 32.
2. Izolirano protitelo ali antigen vezavni fragment po zahtevku 1, kjer je protitelo glodavsko protitelo, himerno protitelo ali humanizirano protitelo.
3. Izolirano protitelo ali antigen vezavni fragment po zahtevku 1, ki ima lahkoverižno variabilno regijo, ki obsega aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 29, in/ali težkoverižno variabilno regijo, ki obsega aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 33.
4. Izoliran polinukleotid, ki kodira protitelo ali antigen vezavni fragment le-tega, specifičen za folatni receptor alfa ($FR\alpha$), kjer lahkoverižni CDR1 kodiranega protitelesa obsega aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 26, lahkoverižni CDR2 kodiranega protitelesa obsega aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 27, lahkoverižni CDR3 kodiranega protitelesa obsega aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 28, težkoverižni CDR1 kodiranega protitelesa obsega aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 30, težkoverižni CDR2 kodiranega protitelesa obsega



aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 31 in težkoverižni CDR3 kodiranega protitelesa obsega aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 32.

5. Polinukleotid po zahtevku 4, ki obsega nukleotidni sekvenci od SEQ ID NO: 61 in 65.

6. Izoliran polinukleotid po zahtevku 4, ki obsega nukleinskokislinske sekvence od SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63 in SEQ ID NO: 64.

7. Vektor, ki obsega izoliran polinukleotid po katerem koli od zahtevkov 5–6.

8. Rekombinantna celica, ki obsega vektor po zahtevku 7.

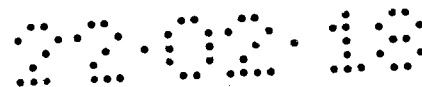
9. Rekombinantna celica po zahtevku 8, kjer je celica evkariontska celica, rastlinska celica ali bakterija.

10. Izolirano protitelo, specifično za folatni receptor alfa (FR α), proizvedeno s celično linijo, deponirano pri ATCC z evidenčno številko PTA-11885.

11. Postopek za detektiranje folatnega receptorja alfa (FR α) ali raka, ki ekspirira FR α , v biološkem vzorcu, obsegajoč izpostavitve vzorca protitelesu po zahtevku 1 ali 10 ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega in detektiranje folatnega receptorja alfa (FR α).

12. Postopek po zahtevku 11, kjer je biološki vzorec izveden iz človeka, glodavca, nečloveškega primata, zajca ali psa.

13. Postopek za diagnosticiranje raka, ki ekspirira folatni receptor alfa, pri individuumu, obsegajoč:

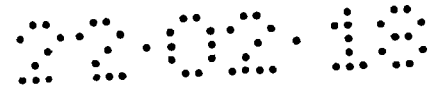


- a) izpostavitvev biološkega vzorca individuuma protitelesu po zahtevku 1 ali 10 ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega;
- b) kvantificiranje količine folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$), ki je v vzorcu;
- c) primerjava količine folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$), ki je v vzorcu, z znanim standardom, in
- d) ugotavljanje, ali so nivoji folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$) individuuma znotraj nivojev folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$), povezanega z rakom.

14. Postopek po zahtevku 13, kjer ugotovitev, da adenokarcinomske celice individuuma eksprimirajo folatni receptor alfa, naznačuje, da bo imel individuum večjo verjetnost za izboljšano oceno 5-letnega preživetja, kot pa če adenokarcinomske celice ne eksprimirajo folatnega receptorja alfa.

15. Postopek za nadzorovanje raka, ki eksprimira folatni receptor alfa, pri individuumu, obsegajoč:

- a) izpostavitvev biološkega vzorca individuuma protitelesu po zahtevku 1 ali 10 ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega;
- b) kvantificiranje količine folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$), ki je v vzorcu, vezanega s protitelesom ali antigen vezavnim fragmentom le-tega;
- c) primerjava količine folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$), ki je v vzorcu, bodisi z
 - i) znanim standardom ali z
 - ii) biološkim vzorcem, dobljenim od individuuma pri zgodnejši časovni točki;in
- d) ugotavljanje, ali so nivoji folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$) indikativni za progresijo raka, regresijo raka ali stabilno bolezen.



16. Postopek po katerem koli od zahtevkov 11–15, kjer je biološki vzorec izveden iz urina, krvi, seruma, plazme, sline, ascitesa, cirkulirajočih celic, cirkulirajočih tumorskih celic, celic, ki niso povezane s tkivom, tkiv, kirurško odstranjenega tumorskega tkiva, biopsij, vzorcev, dobljenih z aspiracijskimi finimi iglami, ali histoloških pripravkov.

17. Postopek po zahtevku 13, kjer je rak rak dojke, rak ščitnice, kolorektalni rak, endometrijski rak, rak jajcevoda ali rak jajčnika.

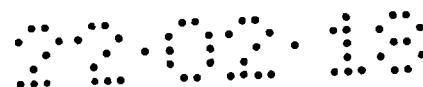
18. Postopek po zahtevku 17, kjer je rak pljučni rak.

19. Postopek po zahtevku 18, kjer je pljučni rak adenokarcinom.

20. Postopek po zahtevku 13, kjer znani standard obsega:

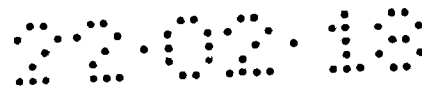
- a) nivoje folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$), ki izhajajo iz individuumov, identificiranih, da nimajo raka, ali pripravek proteina folatni receptor alfa pri znani koncentraciji;
- b) nivoje $FR\alpha$, ki izhajajo iz individuumov, identificiranih, da imajo zgodnji stadij raka, ki eksplicira folatni receptor alfa;
- c) nivoje $FR\alpha$, ki izhajajo iz individuumov, identificiranih, da imajo srednji stadij raka, ki eksplicira folatni receptor alfa, ali
- d) nivoje $FR\alpha$, ki izhajajo iz individuumov, identificiranih, da imajo pozni stadij raka, ki eksplicira folatni receptor alfa.

21. Postopek po zahtevku 20, kjer je rak rak dojke, rak ščitnice, kolorektalni rak, endometrijski rak, rak jajcevoda, rak jajčnika ali pljučni rak.



22. Postopek po katerem koli od zahtevkov 13–21, ki nadalje po navedeni stopnji izpostavitve obsega izpostavitve biološkega vzorca individuumu drugemu protitelesu ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega, izbranemu izmed:

- i) protitelesa po zahtevku 1;
- ii) protitelesa po zahtevku 10;
- iii) izoliranega protitelesa ali antigen vezavnega fragmenta le-tega, specifičnega za folatni receptor alfa ($FR\alpha$), obsegajočega lahkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 10, lahkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 11, lahkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 12, težkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 14, težkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 15, in težkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 16;
- iv) izoliranega protitelesa, specifičnega za folatni receptor alfa ($FR\alpha$), proizvedenega s celično linijo, deponirano pri ATCC z evidenčno številko PTA-11884;
- v) izoliranega protitelesa ali antigen vezavnega fragmenta le-tega, specifičnega za folatni receptor alfa ($FR\alpha$), obsegajočega lahkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 18, lahkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 19, lahkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 20, težkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 22, težkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 23, in težkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 24;
- vi) izoliranega protitelesa, specifičnega za folatni receptor alfa ($FR\alpha$), proizvedenega s celično linijo, deponirano pri ATCC z evidenčno številko PTA-11886;
- vii) izoliranega protitelesa ali antigen vezavnega fragmenta le-tega, specifičnega za folatni receptor alfa ($FR\alpha$), obsegajočega lahkoverižni CDR1, ki ima



aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 2, lahkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 3, lahkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 4, težkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 6, težkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 7, in težkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 8, in

viii) izoliranega protitelesa, specifičnega za folatni receptor alfa (FR α), proizvedenega s celično linijo, deponirano pri ATCC z evidenčno številko PTA-11887;

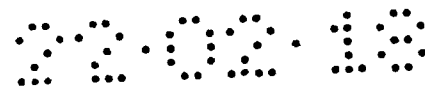
kjer je drugo protitelo drugačno od prvega protitelesa.

23. Postopek po zahtevku 22, kjer biološki vzorec individuuma izpostavimo protitelesu po zahtevku 1 ali 10 ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega, nato pa ga izpostavimo:

a) izoliranemu protitelesu ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega, specifičnemu za folatni receptor alfa (FR α), obsegajočemu lahkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 10, lahkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 11, lahkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 12, težkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 14, težkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 15, in težkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 16;

b) izoliranemu protitelesu, specifičnemu za folatni receptor alfa (FR α) in proizvedenemu s celično linijo, deponirano pri ATCC z evidenčno številko PTA-11884;

c) izoliranemu protitelesu ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega, specifičnemu za folatni receptor alfa (FR α), obsegajočemu lahkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 18, lahkoverižni CDR2, ki ima



aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 19, lahkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 20, težkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 22, težkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 23, in težkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 24;

d) izoliranemu protitelesu, specifičnemu za folatni receptor alfa (FR α) in proizvedenemu s celično linijo, deponirano pri ATCC z evidenčno številko PTA-11886;

e) izoliranemu protitelesu ali antigen vezavnemu fragmentu le-tega, specifičnemu za folatni receptor alfa (FR α), obsegajočemu lahkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 2, lahkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 3, lahkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 4, težkoverižni CDR1, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 6, težkoverižni CDR2, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 7, in težkoverižni CDR3, ki ima aminokislinsko sekvenco od SEQ ID NO: 8;

f) izoliranemu protitelesu, specifičnemu za folatni receptor alfa (FR α) in proizvedenemu s celično linijo, deponirano pri ATCC z evidenčno številko PTA-11887.

24. Postopek po katerem koli od zahtevkov 15–21, kjer postopek izvedemo po zdravljenju individuum za rakom.

25. Postopek po katerem koli od zahtevkov 11–24, kjer je protitelo ali protitelesni fragment označen.

26. Postopek po zahtevku 25, kjer je oznaka radioaktivna oznaka, fluorescentna oznaka, epitopska oznaka, biotin, kromoforna oznaka, oznaka ECL ali encim.



27. Postopek po katerem koli od zahtevkov 11–24, kjer je izpostavljeni folatni receptor alfa ($FR\alpha$) vezan na celico ali ni.

28. Postopek po katerem koli od zahtevkov 11–24, kjer detektiramo prisotnost folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$) v vzorcu z uporabo prenosa western, imunohistokemije, pretočne citometrije, radioimunskega preizkusa, imunoprecipitacije, elektrokemiluminescenčnega imunskega preizkusa (ECLIA) ali ELISA.

29. Komplet za detektiranje prisotnosti folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$) v biološkem vzorcu, ki obsega vsaj eno protitelo po zahtevku 1 ali 10 ali antigen vezavni fragment le-tega.

30. Komplet za detektiranje prisotnosti folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$) v biološkem vzorcu, obsegajoč:

vsaj eno protitelo po zahtevku 1 ali 10 ali antigen vezavni fragment le-tega;
kjer je vključeno protitelo ali antigen vezavni fragment le-tega pritrjen na trdni nosilec.

31. Komplet za detektiranje prisotnosti folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$) v biološkem vzorcu, obsegajoč:

vsaj eno protitelo po zahtevku 1 ali 10 ali antigen vezavni fragment le-tega;
kjer je vključeno protitelo ali antigen vezavni fragment le-tega zaznavno označen.

32. Postopek po zahtevku 13 ali 14, kjer so nivoji folatnega receptorja alfa ($FR\alpha$) individuuma indikativni za tip raka, s katerim je prizadet individuum.



33. Postopek po zahtevku 32, kjer je rak pljučni adenokarcinom ali skvamoznocelični pljučni karcinom.

34. Izolirano protitelo po katerem koli od zahtevkov 1–3 ali 10, kjer je protitelo zaznavno označeno.

35. Protitelo po zahtevku 34, kjer je zaznavna oznaka radioaktivna oznaka, fluorescentna oznaka, epitopska oznaka, biotin, kromoforna oznaka, oznaka ECL ali encim.

36. Protitelo po zahtevku 35, kjer je oznaka rutenij, ^{111}In -DOTA, ^{111}In diethylentriaminpentaocetna kislina (DTPA), hrenova peroksidaza, alkalna fosfataza in beta-galaktozidaza ali polihistidin.

37. Postopek po katerem koli od zahtevkov 11–21, kjer je protitelo ali antigen vezavni fragment pritrjen na trdnem nosilcu.

38. Postopek po zahtevku 13 ali 14, ki nadalje obsega napovedovanje ugodnega izida za individuuma, ki ima adenokarcinom, ki eksplicira folatni receptor alfa (FR α), kjer je ugoden izid definiran, kot da ima individuum povečano oceno 5-letnega preživetja.