



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2010111751/10, 27.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
29.08.2007 US 60/968,792

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2011 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 29.03.2010(86) Заявка РСТ:  
US 2008/074381 (27.08.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/032661 (12.03.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", А.В.Мицу

(71) Заявитель(и):

**САНОФИ-АВЕНТИС (FR)**

(72) Автор(ы):

**ЛИ Рената (US),  
МИКОЛЬ Венсан (FR),  
АЛЛЕН Элизабет (US),  
РЮЧ Норман (US),  
КАМЕРОН Беатрис (FR),  
ОЛИДЖИНО Томас (US),  
БОРЕН Николая (FR)****(54) ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА К CXCR5, ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ****(57) Формула изобретения**

1. Выделенный человеческий или гуманизированный полипептид, который специфично связывается с внеклеточным доменом CXCR5 человека.
2. Полипептид по п.1, содержащий антитело.
3. Полипептид по п.2, дополнительно содержащий константную область.
4. Полипептид по п.3, содержащий C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub> или их комбинации.
5. Полипептид по п.3, в котором константная область взята из антитела IgG.
6. Полипептид по п.5, в котором антитело IgG является антителом IgG4.
7. Нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид по п.1.
8. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.7.
9. Клетка, содержащая вектор по п.8.
10. Антитело или фрагмент антитела, содержащие полипептид по п.1.
11. Антитело или фрагмент антитела по п.10, дополнительно содержащие переменную легкую цепь.
12. Антитело или фрагмент антитела по п.10, дополнительно содержащие переменный участок тяжелой цепи.
13. Полипептид по п.1, в котором полипептид включает одноцепочечный

фрагмент Fv.

14. Способ лечения пациента, имеющего нарушение, связанное с CXCR5-положительными клетками, включающий введение указанному пациенту антагониста CXCR5, который связывается с CXCR5.

15. Способ по п.14, в котором указанный антагонист включает полипептид по п.1.

16. Способ по п.14, в котором указанные CXCR5-положительные клетки представляют собой В-клетки.

17. Способ по п.14, в котором указанное нарушение представляет собой артрит.

18. Способ по п.14, в котором указанные CXCR5-положительные клетки активируются CXCL13.

19. Способ по п.14, в котором указанные CXCR5-положительные клетки представляют собой Т-клетки.

20. Способ приготовления полипептида по п.1, включающий:

(а) идентификацию вариабельной области антитела человека, гомологичной вариабельной области нечеловеческого антитела CXCR5;

(б) идентификацию по молекулярным конформациям вариабельной области указанного нечеловеческого антитела CXCR5 гибких аминокислот и аминокислот, фланкирующих указанные гибкие остатки и сохраняющих молекулярную конформацию указанной вариабельной области;

(с) идентификацию в указанной вариабельной области антитела человека аминокислот, гомологичных к указанным идентифицированным аминокислотам со стадии (б);

(д) замену указанных идентифицированных аминокислот со стадии (б) на указанные идентифицированные аминокислоты со стадии (с) для получения гуманизированной вариабельной области;

(е) объединение указанной гуманизированной вариабельной области со стадии (д) с последовательностью человека с получением гуманизированного полипептида, который специфично связывается с CXCR5.

21. Способ по п.20, в котором указанная стадия (б) включает молекулярно-динамическое моделирование.

22. Способ по п.20, в котором указанный пункт (д) включает отсутствие замен аминокислот на расстоянии более 5Å от гипервариабельного участка.

23. Способ по п.20, дополнительно включающий подтверждение, что указанная гуманизированная вариабельная область стадии (д) сходна с человеческим антителом, путем сравнения последовательности указанной гуманизированной вариабельной области с последовательностями набора последовательностей антител человека.

24. Способ по п.20, дополнительно включающая подтверждение, что указанная гуманизированная вариабельная область стадии (д) сходна с человеческим антителом, путем сравнения траектории указанной гуманизированной вариабельной области с траекториями набора последовательностей антител человека.

25. Способ по п.20, в котором гуманизированная вариабельная область стадии (д) не содержит эпитопа для В-клетки или эпитопа для Т-клетки.