



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015101803, 21.06.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.06.2012 US 61/663,307;

04.01.2013 US 61/749,212;

07.01.2013 US 61/749,486;

23.01.2013 US 61/755,810

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2016 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.01.2015

(86) Заявка РСТ:

US 2013/047109 (21.06.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2013/192550 (27.12.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,

ООО "Юридическая фирма Городисский и

Партнеры"

(71) Заявитель(и):

САЙТОМКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

УЭСТ Джеймс Уилльям (US),

СЭЙДЖЕРТ Джейсон Гэри (US),

БЕССЕТТ Пол Х. (US),

ЛОУМАН Генри Бернард (US),

СТАГЛИАНО Нэнси Э. (US),

ВАСИЛЬЕВА Ольга (US),

МЕНЕНДЕС Элизабет-Эдна Мэри (US)

(54) **ПЕРЕКРЕСТНО РЕАКТИВНЫЕ АНТИТЕЛА К JAGGED 1/К JAGGED 2, АКТИВИРУЕМЫЕ АНТИТЕЛА К JAGGED И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

## (57) Формула изобретения

1. Выделенное полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает Jagged 1 и Jagged 2.

2. Антитело по п. 1, которое содержит последовательность CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность SYAMS (SEQ ID NO: 200); последовательность CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SIDPEGRQTYYSVKG (SEQ ID NO: 208); последовательность CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность DIGGRSAFDY (SEQ ID NO: 209); последовательность CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность RASQSISSY (SEQ ID NO: 210); последовательность CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность AASSLQS (SEQ ID NO: 211); и последовательность CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность QQTVVAPPL (SEQ ID NO: 212).

3. Антитело по п. 1, которое содержит сочетание последовательности CDR1 VH, последовательности CDR2 VH, последовательности CDR3 VH, последовательности CDR1 VL, последовательности CDR2 VL и последовательности CDR3 VL, выбранное из сочетаний, показанных в таблице 2.

4. Антитело по п. 3, которое содержит сочетание варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи из сочетаний, перечисленных в таблице 4.
5. Антитело по п. 1, которое связывает Jagged 1 и Jagged 2 и предотвращает связывание одного или нескольких Jagged 1 или Jagged 2 с рецептором Notch.
6. Антитело по п. 1, которое является антителом IgG-изотипа.
7. Антитело по п. 6, которое является антителом IgG1-изотипа.
8. Антитело по п. 1, содержащее средство, конъюгированное с антителом.
9. Антитело по п. 8, в котором средством является терапевтическое средство, антинеопластическое средство, токсин или его фрагмент, детектируемый остаток или диагностическое средство.
10. Антитело по п. 8, в котором средство конъюгировано с антителом через линкер.
11. Антитело по п. 10, в котором линкер является расщепляемым линкером.
12. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из предшествующих пунктов и носитель.
13. Активируемое антитело, которое в активированном состоянии связывает Jagged 1 и Jagged 2, содержащее:
  - антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент (АВ), которое специфично связывается с Jagged 1 и Jagged 2;
  - маскирующий остаток (ММ), который ингибирует связывание АВ с Jagged 1 и Jagged 2, когда активируемое антитело находится в нерасщепленном состоянии; и
  - расщепляемый остаток (СМ), связанный с АВ, где СМ представляет собой полипептид, который функционирует в качестве субстрата для протеазы.
14. Активируемое антитело по п. 13, в котором ММ имеет равновесную константу диссоциации для связывания с АВ, которая больше, чем равновесная константа диссоциации для связывания АВ с Jagged 1 и Jagged 2.
15. Активируемое антитело по п. 13, в котором ММ не мешает или не конкурирует с АВ за связывание с Jagged 1 и Jagged 2, когда активируемое антитело находится в расщепленном состоянии.
16. Активируемое антитело по п. 13, в котором протеаза локализована совместно с Jagged 1 и/или Jagged 2 в ткани, и в котором протеаза расщепляет СМ в активируемом антителе, когда активируемое антитело подвергается воздействию протеазы.
17. Активируемое антитело по п. 13, которое в нерасщепленном состоянии имеет следующее распределение структур от N-конца к С-концу: ММ-СМ-АВ или АВ-СМ-ММ.
18. Активируемое антитело по п. 13, которое содержит линкерный пептид между ММ и СМ.
19. Активируемое антитело по п. 13, которое содержит линкерный пептид между СМ и АВ.
20. Активируемое антитело по п. 13, которое содержит первый линкерный пептид (LP1) и второй линкерный пептид (LP2), и которое в нерасщепленном состоянии имеет следующее распределение структур от N-конца к С-концу: ММ-LP1-СМ-LP2-АВ или АВ-LP2-СМ-LP1-ММ.
21. Активируемое антитело по п. 20, в котором два линкерных пептида не обязательно должны быть идентичными друг другу.
22. Активируемое антитело по п. 20, в котором каждый из LP1 и LP2 представляет собой пептид длиной примерно от 1 до 20 аминокислот.
23. Активируемое антитело по п. 13, в котором ММ представляет собой полипептид длиной примерно от 2 до 40 аминокислот.
24. Активируемое антитело по п. 13, в котором последовательность полипептида ММ отличается от последовательности Jagged 1 и Jagged 2 и в котором последовательность полипептида ММ не более чем на 50% идентична любому из

естественных партнеров по связыванию с АВ.

25. Активируемое антитело по п. 13, в котором СМ представляет собой полипептид длиной до 15 аминокислот.

26. Активируемое антитело по п. 13, в котором его антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab-фрагмента, F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента, scFv, scab, dAb, однодоменного антитела с тяжелой цепью и однодоменного антитела с легкой цепью.

27. Активируемое антитело по п. 13, в котором СМ является субстратом для фермента, выбранного из группы, состоящей из uPA, легумаина, MT-SP1, ADAM17, BMP-1, TMPRSS3, TMPRSS4, MMP-9, MMP-12, MMP-13 и MMP-14.

28. Активируемое антитело по п. 13, содержащее средство, конъюгированное с АВ.

29. Активируемое антитело по п. 28, в котором средством является терапевтическое средство, антинеопластическое средство, токсин или его фрагмент, детектируемый остаток или диагностическое средство.

30. Активируемое антитело по п. 28, в котором средство конъюгировано с АВ через линкер.

31. Активируемое антитело по п. 30, в котором линкер является расщепляемым линкером.

32. Активируемое антитело по п. 13, в котором ММ содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, показанных в таблице 9, таблице 11, таблице 12, таблице 13, таблице 14, таблице 19, таблице 20, таблице 21, таблице 22 или таблице 23.

33. Активируемое антитело по п. 13, в котором антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывает Jagged 1 и Jagged 2, содержит последовательность CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность SYAMS (SEQ ID NO: 200); последовательность CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SI DPEGRQTYADSVKG (SEQ ID NO: 208); последовательность CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность DIGGRSAFDY (SEQ ID NO: 209); последовательность CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность RASQSISSY (SEQ ID NO: 210); последовательность CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность AASSLQS (SEQ ID NO: 211); и последовательность CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность QQTVVAPPL (SEQ ID NO: 212).

34. Активируемое антитело по п. 13, в котором антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывает Jagged 1 и Jagged 2, содержит сочетание последовательности CDR1 VH, последовательности CDR2 VH, последовательности CDR3 VH, последовательности CDR1 VL, последовательности CDR2 VL и последовательности CDR3 VL, выбранное из сочетаний, показанных в таблице 2.

35. Активируемое антитело по п. 13, в котором антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывает Jagged 1 и Jagged 2, содержит сочетание вариательной области тяжелой цепи и вариательной области легкой цепи из сочетаний, перечисленных в таблице 4.

36. Активируемое антитело по п. 13, содержащее аминокислотную последовательность легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 74, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194 и 196, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 76 и 148.

37. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело по п. 1 или активируемое антитело по п. 13.

38. Вектор, содержащий выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по п. 37.

39. Способ получения антитела или активируемого антитела посредством

культивирования клетки в условиях, которые приводят к экспрессии антитела или активируемого антитела, где клетка содержит молекулу нуклеиновой кислоты по п. 37.

40. Способ получения активируемого антитела, которое связывает Jagged 1 и Jagged 2 в активированном состоянии, включающий:

(а) культивирование клетки, содержащей конструкцию нуклеиновой кислоты, которая кодирует активируемое антитело в условиях, которые приводят к экспрессии активируемого антитела, где активируемое антитело содержит маскирующий остаток (ММ), расщепляемый остаток (СМ) и антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент (АВ), которое специфично связывает Jagged 1 и Jagged 2,

и (b) извлечение активируемого антитела.

41. Способ по п. 40, в котором СМ представляет собой полипептид, который функционирует в качестве субстрата для протеазы.

42. Способ по п. 40, в котором СМ расположен в активируемом антителе так, что в нерасщепленном состоянии ММ мешает специфичному связыванию АВ с Jagged 1 и Jagged 2, а в расщепленном состоянии ММ не мешает или не конкурирует со специфичным связыванием АВ с Jagged 1 и Jagged 2.

43. Способ ослабления симптома клинического состояния, ассоциированного со злокачественной опухолью, у субъекта, включающий введение антитела по п. 1 или активируемого антитела по п. 13 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, достаточном для ослабления симптома клинического состояния, ассоциированного со злокачественной опухолью.

44. Способ снижения ангиогенеза, включающий введение антитела по п. 1 или активируемого антитела по п. 13 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, достаточном для снижения ангиогенеза.

45. Способ снижения передачи сигнала Jagged 1 и/или Jagged 2, включающий введение антитела по п. 1 или активируемого антитела по п. 13 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, достаточном для снижения передачи сигнала Jagged 1 и/или Jagged 2.

46. Способ по любому из пп. 43-45, в котором указанным субъектом является человек.

47. Способ ослабления симптома фиброза, включающий введение антитела по п. 1 или активируемого антитела по п. 13 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, достаточном для ослабления симптома фиброза у субъекта.

48. Способ по п. 47, в котором указанным субъектом является человек.