



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020136055, 05.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.04.2018 US 62/654,068

(43) Дата публикации заявки: 06.05.2022 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.11.2020(86) Заявка РСТ:
US 2019/026034 (05.04.2019)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/204057 (24.10.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ДАНА-ФАРБЕР КЭНСЕР ИНСТИТЬЮТ,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ФРИМАН, Гордон, Дж. (US),
АРУЛАНАНДАМ, Антоино, Р. (US)**(54) **K1R3DL3 В КАЧЕСТВЕ РЕЦЕПТОРА NHLA2, АНТИ-NHLA2-АНТИТЕЛ И ЕГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

а) последовательность тяжелой цепи с по меньшей мере приблизительно 95% идентичностью последовательности тяжелой цепи, выбранной из группы, состоящей из последовательностей, перечисленных в Таблице 2; и/или

б) последовательность легкой цепи с по меньшей мере приблизительно 95% идентичностью последовательности легкой цепи, выбранной из группы, состоящей из последовательностей, перечисленных в Таблице 2.

2. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

а) последовательность CDR тяжелой цепи с по меньшей мере приблизительно 95% идентичностью последовательности CDR тяжелой цепи, выбранной из группы, состоящей из последовательностей, перечисленных в Таблице 2; и/или

б) последовательность CDR легкой цепи с по меньшей мере приблизительно 95% идентичностью последовательности CDR легкой цепи, выбранной из группы, состоящей из последовательностей, перечисленных в Таблице 2.

3. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

а) последовательность тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, перечисленных в Таблице 2; и/или

б) последовательность легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из

последовательностей, перечисленных в Таблице 2.

4. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:
а) последовательность CDR тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, перечисленных в Таблице 2; и/или

б) последовательность CDR легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из последовательностей, перечисленных в Таблице 2.

5. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что моноклональное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, является химерным, гуманизированным, составным, мышинным или человеческим.

6. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что моноклональное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, является детектируемо меченым, содержит эффекторный домен, содержит Fc домен, и/или выбрано из группы, состоящей из Fv, Fav, F(ab')₂, Fab', dsFv, scFv, sc(Fv)₂, и фрагментов диател.

7. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что указанное моноклональное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, может быть получено из гибридомы, депонированной под номером доступа в депозитории.

8. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует: а) связывание HHLA2 с TMIGD2, б) связывание HHLA2 с KIR3DL3, или в) связывание HHLA2 с TMIGD2 и связывание HHLA2 с KIR3DL3.

9. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывает HHLA2.

10. Тяжелая и/или легкая цепь иммуноглобулина, выбранная из группы, состоящей из тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, перечисленных в Таблице 2.

11. Молекула выделенной нуклеиновой кислоты, которая гибридизуется, в жестких условиях, с комплементом нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, выбранный из группы, состоящей из полипептидных последовательностей, перечисленных в Таблице 2, или с последовательностью по меньшей мере на приблизительно 95% гомологичной нуклеиновой кислоте, кодирующей полипептид, выбранный из группы, состоящей из полипептидных последовательностей, перечисленных в Таблице 2.

12. Вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по п. 11.

13. Клетка-хозяин, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту по п. 11, содержащая вектор по п. 12, экспрессирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-9, или доступная под номером доступа в депозитории.

14. Устройство или набор, содержащий по меньшей мере одно моноклональное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-9, при этом указанное устройство или набор необязательно содержит метку для детекции по меньшей мере одного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или комплекса, содержащего моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

15. Способ получения по меньшей мере одного моноклонального антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-9, при этом способ включает этапы: (i) культивирования трансформированной клетки-хозяина, которая была трансформирована нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность, кодирующую по меньшей мере одно моноклональное антитело по любому из пп. 1-9, в условиях, подходящих для того, чтобы позволить экспрессию указанного

моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и (ii) восстановления экспрессированного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

16. Способ детекции присутствия или уровня ННЛА2 полипептида, включающий получение образца и детекции указанного полипептида в образце путем использования по меньшей мере одного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-9.

17. Способ по пункту 16, отличающийся тем, что по меньшей мере одно моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, образует комплекс с ННЛА2 полипептидом, при этом комплекс детектируют по твердофазному иммуоферментному анализу (ELISA), радиоиммунному анализу (RIA), иммунохимии, Вестерн-блоттинга, или при помощи внутриклеточного проточного анализа.

18. Способ мониторинга прогрессии расстройства, связанного с aberrантной ННЛА2 экспрессией у субъекта, который включает:

а) детекцию у субъекта в первый момент времени образца уровня ННЛА2 с использованием по меньшей мере одного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-9;

б) повторение этапа а) в последующий момент времени; и

в) сравнение уровня ННЛА2, детектированного на этапах а) и б) для мониторинга прогрессии расстройства у субъекта.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что, между первым моментом времени и последующим моментом времени, субъект прошел курс лечения для облегчения расстройства.

20. Способ прогнозирования клинического исхода у субъекта, страдающего от расстройства, связанного с aberrантной ННЛА2 экспрессией, который включает:

а) определение уровня ННЛА2 в образце субъекта с использованием по меньшей мере одного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-9;

б) определение уровня ННЛА2 в образце от контрольного субъекта, имеющего хороший клинический исход с использованием по меньшей мере одного моноклонального антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента; и

в) сравнение уровня ННЛА2 в образце субъекта и в образце от контрольного субъекта; при этом значительно более высокий уровень ННЛА2 в образце субъекта по сравнению с уровнем в образце от контрольного субъекта, является указанием на то, что субъект имеет плохой клинический исход.

21. Способ оценки эффективности терапии расстройства, связанного с aberrантной ННЛА2 экспрессией у субъекта, который включает:

а) определение уровня ННЛА2 с использованием по меньшей мере одного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, по любому из пп. 1-9, в первом образце, полученном от субъекта перед проведением по меньшей мере части терапии для субъекта, и

б) определение уровня ННЛА2 во втором образце, полученном от субъекта после проведения части терапии,

при этом значительно более низкий уровень ННЛА2 во втором образце, относительно первого образца, является указанием на то, что терапия является эффективной для ингибирования расстройства у субъекта.

22. Способ оценки эффективности тестового соединения для ингибирования расстройства, связанного с aberrантной ННЛА2 экспрессией у субъекта, который включает:

а) определение уровня ННЛА2 с использованием по меньшей мере одного

RU 2020136055 A

RU 2020136055 A

моноклонального антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, по любому из пп. 1-9, в первом образце, полученном от субъекта, и подвергнутом воздействию тестового соединения; и

б) определение уровня HHLA2 во втором образце, полученном от субъекта, при этом второй образец не подвергают воздействию тестового соединения и при этом значительно более низкий уровень HHLA2, относительно второго образца, является указанием на то, что тестовое соединение является эффективным для ингибирования расстройства у субъекта.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что первый и второй образцы являются частями одного образца, полученного от субъекта, или частями выборки (пула) образцов, полученных от субъекта.

24. Способ по любому из пп. 18-23, отличающийся тем, что расстройство представляет собой рак.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака почек, рака поджелудочной железы, колоректального рака, острого миелоидного лейкоза, карциномы головы и шеи, рака печени, рака яичников, рака простаты, рака матки, глиом, глиобластомы, нейробластомы, рака груди, протоковой карциномы поджелудочной железы, тимомы, В-CLL, лейкемии, В-клеточной лимфомы и рака, инфильтрированного иммунными клетками, экспрессирующими рецептор HHLA2.

26. Способ по любому из пп. 16-25, отличающийся тем, что образец содержит клетки, сыворотку, окружающие опухоль ткани, и/или внутриопухолевую ткань, полученные от субъекта.

27. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный значительно более высокий уровень HHLA2 включает по меньшей мере двадцатипроцентное возрастание между уровнем HHLA2 в образце субъекта относительно нормального уровня HHLA2 в образце от контрольного субъекта.

28. Способ по любому из пп. 21-26, отличающийся тем, что указанный значительно более низкий уровень HHLA2 составляет по меньшей мере двадцатипроцентное понижение уровня HHLA2.

29. Способ по любому из пп. 18-28, отличающийся тем, что субъект является человеком.

30. Способ лечения субъекта, пораженного раком, включающий введение субъекту по меньшей мере одного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-9.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что по меньшей мере одно моноклональное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированы с цитотоксическим агентом.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что цитотоксический агент выбран из группы, состоящей из химиотерапевтического агента, биологического агента, токсина и радиоактивного изотопа.

33. Способ по любому из пп. 30-32, отличающийся тем, что по меньшей мере одно моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент уменьшает количество пролиферирующих клеток рака и/или уменьшает объем или размер раковой опухоли.

34. Способ по любому из пп. 30-33, отличающийся тем, что по меньшей мере одно моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фармацевтически приемлемой композиции.

35. Способ по любому из пп. 30-34, отличающийся тем, что дополнительно включает применение к субъекту терапевтического агента или курса лечения рака.

36. Способ по любому из пп. 30-35, отличающийся тем, что дополнительно включает

применение к субъекту дополнительной терапии, выбранной из группы, состоящей из иммунотерапии, блокады контрольных точек, противораковых вакцин, рецепторов химерных антигенов, химиотерапии, облучения, таргетной терапии и хирургии.

37. Способ по любому из пп. 30-36, отличающийся тем, что раковые клетки и/или инфильтрирующие опухоль иммунные клетки в субъекте экспрессируют HHLA2.

38. Способ по любому из пп. 30-37, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из рака легких, рака почек, рака поджелудочной железы, колоректального рака, острого миелоидного лейкоза, карциномы головы и шеи, рака печени, рака яичников, рака простаты, рака матки, глиом, глиобластомы, нейробластомы, рака груди, протоковой карциномы поджелудочной железы, тимомы, В-CLL, лейкемии, В-клеточной лимфомы и рака, инфильтрированного иммунными клетками, экспрессирующими рецептор HHLA2.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака почек, рака поджелудочной железы, колоректального рака, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), карциномы головы и шеи, рака печени, рака яичников, рака простаты и рака матки.

40. Способ по любому из пп. 30-39, отличающийся тем, что субъектом является животная модель рака.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что животная модель представляет собой мышиную модель, где необязательно мышинная модель представляет собой гуманизованную мышиную модель.

42. Способ по любому из пп. 30-41, отличающийся тем, что субъектом является млекопитающее.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что млекопитающее представляет собой гуманизованную мышшь или человека.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что млекопитающее представляет собой человека.

45. Способ модулирования иммунного ответа путем ингибирования взаимодействия между HHLA2 и его рецептором, ингибирующим связывание, KIRDL3.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что взаимодействие между HHLA2 и KIRDL3 блокируют для использования при иммунотерапии рака блокадой контрольных точек.

47. Способ по п. 45 или 46, отличающийся тем, что взаимодействие между HHLA2 и KIRDL3 ингибируют или заблокировано путем использования анти-HHLA2 антитела.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что анти-HHLA2 антитело является ингибитором контрольных точек Т клеточной активации для иммунотерапии рака.

49. Способ модулирования иммунного ответа путем селективного ингибирования взаимодействия между HHLA2 и его рецептором, ингибирующим связывание, KIR3DL3, без блокирования или значительного ингибирования взаимодействия между HHLA2 и его рецептором, стимулирующим связывание, TMIGD2.