

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2010152690/10, 26.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.05.2008 US 61/055,500

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2012 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.12.2010(86) Заявка РСТ:
US 2009/045182 (26.05.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/143523 (26.11.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В. Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

УАЙТ ЭлЭлСи (US),
МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

БЛУМ Лэйрд (US),
ДЖИЛЛ Давиндер (US),
ВУГМЕЙСТЕР Юлия (US),
ЯНГ Дебора А. (US),
ЛОУ Дэвид (GB),
ВАЛЬГЕ-АРЧЕР Вия (GB)(54) **БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ РЕЦЕПТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-21**

(57) Формула изобретения

1. Выделенный связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с IL-21R, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична аминокислотной последовательности(ям), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 165-168, 171-193, 213-229, 240, 242, 244, 246 и 248.

2. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело.

3. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой scFv.

4. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_H.

5. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_L.

6. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где

связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой CDR.

7. Выделенный связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с IL-21R, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична нуклеотидной последовательности(ям), выбранным из группы, состоящей из SEQ ID NO:13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 239, 241, 243, 245 и 247.

8. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело.

9. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой scFv.

10. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_H.

11. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_L.

12. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой CDR.

13. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 165-168, 171-193, 213-229, 240, 242, 244, 246 и 248.

14. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.13, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело.

15. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.13, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой scFv.

16. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.13, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_H.

17. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.13, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_L.

18. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.13, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой CDR.

19. Выделенный связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с IL-21R, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична аминокислотной последовательности(ям), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162-195, 213-229, 240, 242, 244, 246 и 248, и

где, если связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере

приблизительно на 95% идентична последовательности(ям), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:6, 8, 10, 12, 163, 164, 169, 170, 194 и 195, то связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент также должен содержать по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична аминокислотной последовательности(ям), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 165-168, 171-193, 213-229, 240, 242, 244, 246 и 248.

20. Выделенный связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с IL-21R, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична нуклеотидной последовательности(ям), выбранным из группы, состоящей из SEQ ID NO:5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 239, 241, 243, 245 и 247, и

где, если связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична последовательности(ям), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:5, 7, 9 и 11, то связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент также должен содержать по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична нуклеотидной последовательности(ям), выбранным из группы, состоящей из SEQ ID NO:13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 239, 241, 243, 245 и 247.

21. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.19, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162-195, 213-229, 240, 242, 244, 246 и 248,

где, если связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична последовательности(ям), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:6, 8, 10, 12, 163, 164, 169, 170, 194 и 195, то связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент также должен содержать по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична аминокислотной последовательности(ям), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 165-168, 171-193, 213-

229, 240, 242, 244, 246 и 248.

22. Выделенный связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с IL-21R, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь и тяжелую цепь, и где тяжелая цепь содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18, 20, 68, 70, 72, 88, 90, 92, 94, 213, 218, 219, 240 и 242.

23. Выделенный связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с IL-21R, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь и тяжелую цепь, и где легкая цепь содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 214-217, 220-229, 244, 246 и 248.

24. Выделенный белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.22, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит домен V_L и домен V_H, и где домен V_H содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18 и 20.

25. Выделенный белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.23, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит домен V_L и домен V_H, и где домен V_L содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 215, 217, 221, 223, 225, 227 и 229.

26. Выделенный белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.22 или 23, где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:88, 90, 92, 94, 213, 218, 219, 240 и 242, а легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 214, 216, 220, 222, 224, 226, 228, 244, 246 и 248.

27. Выделенный связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с эпитопом IL-21R, распознаваемым связывающим белком, выбранным из группы, состоящей из AbA-AbW, H3-H6, L1-L6, L8-L21 и L23-L25, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент полностью ингибирует связывание связывающего белка, выбранного из группы, состоящей из AbA-AbW, H3-H6, L1-L6, L8-L21 и L23-L25 с IL-21R человека.

28. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.27, содержащий тяжелую цепь, легкую цепь или Fv-фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 165-168, 171-193, 213-229, 240, 242, 244, 246 и 248.

29. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.27, содержащий тяжелую цепь, легкую цепь или Fv-фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 239, 241, 243, 245 и 247.

30. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2,

19 или 20, где константа ассоциации связывающего белка или антигенсвязывающего фрагмента с IL-21R человека составляет по меньшей мере приблизительно $10^5 \text{ M}^{-1}\text{сек}^{-1}$.

31. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют пролиферацию клеток BaF3, опосредованную IL-21, с IC_{50} , равной приблизительно 1,75 нМ или менее, и где клетки BaF3 несут IL-21R человека.

32. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент ингибирует пролиферацию клеток TF1, опосредованную IL-21, с IC_{50} , равной приблизительно 14,0 нМ или менее, и где клетки TF1 несут IL-21R человека.

33. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент ингибирует пролиферацию первичных В-клеток человека, опосредованную IL-21, с IC_{50} , равной приблизительно 1,9 нМ или менее, и где В-клетки несут IL-21R человека.

34. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент ингибирует пролиферацию первичных CD4^+ клеток человека, опосредованную IL-21, с IC_{50} , равной приблизительно 1,5 нМ или менее, и где CD4^+ -клетки несут IL-21R человека.

35. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере приблизительно на 95% идентична с любой последовательностью по меньшей мере из 100 смежных аминокислот SEQ ID NO:2.

36. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывание IL-21 с IL-21R.

37. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой IgG1.

38. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент принадлежат человеку.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20.

40. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20.

41. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п.40.

42. Клетка-хозяин, трансформированная вектором по п.41.

43. Клетка-хозяин по п.42, где клетка-хозяин представляет собой бактерию, клетку млекопитающего, дрожжевую клетку, растительную клетку или клетку насекомого.

44. Диагностический набор, содержащий связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 19 или 20.

45. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.19-38, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело.

46. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.19-38, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой scFv.

47. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.19-38, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_H .

48. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.19-38, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V_L .

49. Выделенный связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.19-38, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой CDR.

RU 2010152690 A

RU 2010152690 A