

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018128464, 24.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.02.2016 ЕР 16020057.2

(43) Дата публикации заявки: 25.03.2020 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.09.2018(86) Заявка РСТ:
ЕР 2017/054367 (24.02.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/144681 (31.08.2017)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):

СЕЛЛ МЕДИКА СВИТЗЕРЛЕНД АГ (CH)

(72) Автор(ы):

ШАМШИЕВ, Абдиджапар (CH),
КРЕЦШМАР, Титус (CH),
ДРОСТЕ, Мириам (CH),
ФИЛИПС, Дуглас (CH)

A

2018128464

RU

R U
2 0 1 8 1 2 8 4 6 4
A

(54) СВЯЗЫВАЮЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ ПРОТИВ PD-L1

(57) Формула изобретения

1. Связывающий элемент, который характеризуется специфичностью связывания с PD-L1, содержащий

(i) последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 вариабельной области тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, или последовательности, по меньшей мере на 90% идентичные указанным последовательностям; и/или

(ii) последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 вариабельной области легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5 или последовательности, по меньшей мере на 90% идентичные указанным последовательностям.

2. Связывающий элемент по п. 1, содержащий

(i) вариабельную легкую цепь, которая характеризуется идентичностью последовательности по меньшей мере 90% с SEQ ID NO: 1; и/или

(ii) вариабельную тяжелую цепь, которая характеризуется идентичностью последовательности по меньшей мере 90% с SEQ ID NO: 2, или варианты указанных последовательностей, соответственно.

3. Связывающий элемент по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий линкер, причем указанный линкер содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

4. Связывающий элемент по п. 2, содержащий SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 11, или последовательности, по меньшей мере на 90% идентичные указанным последовательностям.

5. Связывающий элемент по любому из пп. 1-4, который представляет собой или содержит

- (i) фрагмент антитела, такой как Fab, Fab', F(ab)'₂, scFv, Fv-фрагмент, scFab, нанотело, VHH или минимальную распознающую единицу;
- (ii) полноразмерную молекулу антитела; и/или
- (iii) остаток, отличный от антитела, такой как аффитело, молекула аффилина, аднектин, липокалин мутеин, даргин, ноттин, домен типа Куница, авимер, тетранектин или транс-тело.

6. Связывающий элемент по любому из пп. 1-5, который является одновалентным или мультивалентным, причем указанный мультивалентный связывающий элемент необязательно является мультиспецифичным, предпочтительно, биспецифичным, более предпочтительно, представляет собой диатело, одноцепочечное диатело, DART, BiTE или tandemный scFv.

7. Связывающий элемент по любому из пп. 1-3 или 5, содержащий Fc-домен.

8. Связывающий элемент по п. 7, отличающийся тем, что указанный связывающий элемент содержит константную область, которая выбрана из группы, состоящей из изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

9. Связывающий элемент по п. 7, отличающийся тем, что указанный связывающий элемент содержит константную область, которая выбрана из группы, состоящей из изотипа IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3 мыши.

10. Связывающий элемент по любому из пп. 7-9, отличающийся тем, что указанный Fc-домен является модифицированным, в результате чего он не вызывает цитотоксичные иммунные ответы.

11. Связывающий элемент по любому из пп. 1-10, который является модифицированным химическим или биологическим способом.

12. Связывающий элемент по п. 11, который является гликозилированным, например, ПЭГилированным или ГЭКилированным, и/или является меченным или конъюгированным со вторым фрагментом.

13. Связывающий элемент, конкурирующий со связывающим элементом, раскрытым в настоящем документе, за связывание с PD-L1 человека.

14. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность, кодирующую связывающий элемент по любому из пп. 1-13.

15. Вектор, содержащий последовательность молекулы нуклеиновой кислоты по п. 14.

16. Вектор по п. 15, который представляет собой вектор экспрессии или клонирующий вектор.

17. Клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п. 14 или вектор по п. 15 или 16.

18. Композиция, содержащая связывающий элемент по любому из пп. 1-13, молекулу нуклеиновой кислоты по п. 14, вектор по п. 15 или 16, или клетку-хозяина по п. 17; и дополнительно подходящий носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

19. Композиция по п. 18, которая является косметической, диагностической или фармацевтической композицией.

20. Композиция по п. 19, которая является фармацевтической композицией, и носитель, который является фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

21. Композиция по п. 19 или 20, которая находится в форме, подходящей для парентерального, перорального, ректального, системного, внутривенного, подкожного, урогенитального, местного, интравитреального, внутриглазного, ушного, интраназального, трансдермального, внутридермального, дермального,

сублингвального, внутричерепного, внутримышечного, интраперitoneального или трансбуккального введения.

22. Способ лечения опосредованного PD-L1 заболевания, причем указанный способ включает введение субъекту, который нуждается в таком лечении, фармацевтической композиции по любому из пп. 18-21.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанное опосредованное PD-L1 заболевание представляет собой рак.

24. Способ по п. 22 или 23, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой по меньшей мере один из рака почек, НМКРЛ (немелоклеточной карциномы легких), рака уретелия, меланомы, почечно-клеточной карциномы, ходжкинской лимфомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака яичников, рака желудочно-кишечного тракта, гепатоклеточного рака, глиомы, рака молочной железы, лимфомы, мелоклеточной карциномы легких, миелодиспластического синдрома, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, несветлоклеточного рака почек, рака толстой и прямой кишок, саркомы, рака толстой кишки, рака почек, рака легких, рака поджелудочной железы или рака желудка, рака кожи, рака матки, глиобластомы, лейкоза, карциномы, карциномы клеток Меркеля или почечно-клеточной карциномы (ПКК), рака крови, множественной миеломы, лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы и рака яичников; или отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой системную красную волчанку, сепсис, инсульт, инфекцию патогеном или аутоиммунное нарушение.

25. Связывающий элемент по любому из пп. 1-13, молекула нукleinовой кислоты по п. 14, вектор по п. 15 или 16 или клетка-хозяин по п. 17 для применения в лечении, предотвращении или отсрочивании прогрессирования опосредованного PD-L1 заболевания.

26. Связывающий элемент, молекула нукleinовой кислоты, вектор или клетка-хозяин для применения по п. 25, отличающиеся тем, что указанное опосредованное PD-L1 заболевание представляет собой рак, такой как по меньшей мере один из НМКРЛ (немелоклеточной карциномы легких), рака уретелия, меланомы, почечно-клеточной карциномы, ходжкинской лимфомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака яичников, рака желудочно-кишечного тракта, гепатоклеточного рака, глиомы, рака молочной железы, лимфомы, мелоклеточной карциномы легких, миелодиспластического синдрома, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, несветлоклеточного рака почек, рака толстой и прямой кишок, саркомы, рака толстой кишки, рака почек, рака легких, рака поджелудочной железы или рака желудка, рака кожи, рака матки, глиобластомы, лейкоза, карциномы, карциномы клеток Меркеля или почечно-клеточной карциномы (ПКК), рака крови, множественной миеломы, лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы и рака яичников; или отличающиеся тем, что указанное заболевание представляет собой системную красную волчанку, или где указанное заболевание представляет собой системную красную волчанку, сепсис, инсульт, инфекцию патогеном или аутоиммунное нарушения.

27. Связывающий элемент, молекула нукleinовой кислоты, вектор или клетка-хозяин по любому из пп. 25 или 26 или способ по любому из пп. 22-24, отличающиеся тем, что указанный связывающий элемент вводят в комбинации с одним или несколькими вариантами терапии, которые выбраны из группы, состоящей из антителотерапии, химиотерапии, терапии цитокинами, терапии дендритными клетками, генотерапии, гормонотерапии, терапии лазерным излучением, лучевой терапии или терапии вакциной.

28. Связывающий элемент по любому из пп. 1-13, молекула нукleinовой кислоты

по п. 14, вектор по п. 15 или 16 или клетка-хозяин по п. 17

- (i) для применения в качестве лекарственного средства, в частности, при лечении опосредованного PD-L1 заболевания;
- (ii) для применения в диагностике;
- (iii) для применения в косметической области; и/или
- (iv) для целей обнаружения.

29. Способ ингибирования роста опухоли или опухолевой клетки, включающий этап осуществления контакта указанной опухоли или опухолевой клетки с терапевтически эффективным количеством связывающего элемента по любому из пп. 1-13.

30. Способ получения связывающего элемента по любому из пп. 1-13, причем указанный способ включает:

- (i) культивирование клетки-хозяина по п. 17, в результате чего экспрессируется связывающий элемент;
- (ii) выделение связывающего элемента; и
- (iii) необязательно очистку связывающего элемента.

31. Способ получения связывающего элемента по любому из пп. 1-13, причем указанный способ включает:

- (a) осуществление контакта бесклеточной системы экспрессии с матрицей продукта нуклеиновой кислоты, причем указанная матрица продукта нуклеиновой кислоты кодирует связывающий элемент по любому из пп. 1-13;
- (b) осуществление транскрипции и трансляции матрицы продукта нуклеиновой кислоты, посредством чего обеспечивают образование реакционной смеси;
- (c) выделение связывающего элемента из реакционной смеси; и
- (d) необязательно очистку связывающего элемента.

32. Способ получения связывающего элемента по любому из пп. 30 или 31, отличающийся тем, что указанное получение связывающего элемента включает этап химического синтеза.

33. Способ обнаружения присутствия PD-L1 в биологическом образце, причем указанный способ включает:

- (a) осуществление контакта биологического образца со связывающим элементом по любому из пп. 1-13 в условиях, допускающих специфичное связывание связывающего элемента с PD-L1, и
- (b) обнаружение того, образовался ли комплекс между связывающим элементом и PD-L1.

34. Способ по п. 33, который представляет собой способ *in vitro* или способ *in vivo*.

35. Способ по п. 33 или 34, отличающийся тем, что указанный биологический образец получен от человека.

36. Способ по любому из пп. 33-35, отличающийся тем, что указанный биологический образец представляет собой по меньшей мере один из образца крови, образца мочи, образца спинномозговой жидкости, образца биопсии и/или образца лимфы.

37. Способ по любому из пп. 33-36, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой способ отбора субъектов, соответствующих критериям для терапии связывающим элементом по любому из пп. 1-13.

38. Способ ингибирования взаимодействия между PD-L1 и рецепторным комплексом субъединиц PD-1, причем указанный способ включает этап

- (a) обеспечения PD-L1, а также указанного рецепторного комплекса; и
- (b) осуществления контакта PD-L1 со связывающим элементом по любому из пп. 1-13.

39. Способ ингибирования биологической активности PD-L1, включающий этап

- (a) обеспечения PD-L1; и

R U 2 0 1 8 1 2 8 4 6 4 A

R U 2 0 1 8 1 2 8 4 6 4 A

(b) осуществления контакта PD-L1 со связывающим элементом по любому из пп. 1-13.

40. Набор, содержащий связывающий элемент по любому из пп. 1-13 вместе с упакованной комбинацией реагентов с инструкциями.