



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013155455/10, 20.04.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.05.2011 EP 11004004.5;
13.05.2011 US 61/486,071

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2015 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.12.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2012/001721 (20.04.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/156018 (22.11.2012)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

ГАНИМЕД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ АГ
(DE),
ЙОХАННЕС ГУТЕНБЕРГ-
УНИВЕРСИТЕТ МАЙНЦ (DE)

(72) Автор(ы):

САХИН Угур (DE),
ТЮРЕЧИ Эзлем (DE),
КОЗЛОВСКИ Михаэль (DE),
ВАЛЬТЕР Корден (DE),
ВЁЛЬ Штефан (DE),
КРОЙЦБЕРГ Мария (DE),
ХУБНЕР Бернд (DE),
ЭРДЕЛЬЯН Михаэль (DE),
ВАЙХЕЛЬ Михаэль (DE)(54) **АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ
ЭКСПРЕССИРУЕТСЯ КЛАУДИН 6**

(57) Формула изобретения

1. Антитело, содержащее:

(i) тяжелую цепь антитела, включающую последовательность тяжелой цепи антитела, выбираемую из SEQ ID NO:34, 36, 38 и 40 или их вариантов, предпочтительно SEQ ID NO:36 или ее вариантов, и

(ii) легкую цепь антитела, включающую последовательность легкой цепи антитела, выбираемую из SEQ ID NO:35, 37, 39, 41, 54 и 55 или их вариантов, предпочтительно SEQ ID NO:35 или ее вариантов.

2. Антитело по п. 1, содержащее:

(i) тяжелую цепь антитела, включающую последовательность тяжелой цепи антитела SEQ ID NO:36 или ее варианты и

(ii) легкую цепь антитела, включающую последовательность легкой цепи антитела, выбираемую из SEQ ID NO:35, 54 и 55 или их вариантов.

3. Антитело по п. 1, содержащее:

(i) тяжелую цепь антитела, включающую последовательность тяжелой цепи антитела SEQ ID NO:36 или ее варианты и

(ii) легкую цепь антитела, включающую последовательность легкой цепи антитела, выбираемую из SEQ ID NO:54 и 55 или их вариантов.

4. Антитело по п. 1, содержащее:

(i) тяжелую цепь антитела, включающую последовательность тяжелой цепи антитела SEQ ID NO:36 или ее варианты, и

(ii) легкую цепь антитела, включающую последовательность легкой цепи антитела, выбираемую из SEQ ID NO:35, или ее варианты.

5. Антитело по любому из пп. 1-4, способное связываться с CLDN6, ассоциированным с поверхностью клеток, в которых экспрессируется CLDN6 и в основном не способное связываться с CLDN9, ассоциированным с поверхностью клеток, в которых экспрессируется CLDN9.

6. Антитело по п. 5, в основном не способное связываться с CLDN4, ассоциированным с поверхностью клеток, в которых экспрессируется CLDN4, и/или в основном не способное связываться с CLDN3, ассоциированным с поверхностью клеток, в которых экспрессируется CLDN3.

7. Антитело по любому из пп. 1-4, специфичное к CLDN6.

8. Антитело по п. 5, в котором указанные клетки являются интактными, в частности непроницаемыми.

9. Антитело по любому из пп. 1-4, способное связываться с эпитопами, расположенными во внеклеточной части CLDN6.

10. Антитело по п. 5, в котором в CLDN6 имеется аминокислотная последовательность SEQ ID NO:2 или аминокислотная последовательность SEQ ID NO:8.

11. Антитело по п. 7, в котором в CLDN6 имеется аминокислотная последовательность SEQ ID NO:2 или аминокислотная последовательность SEQ ID NO:8.

12. Антитело по п. 9, в котором в CLDN6 имеется аминокислотная последовательность SEQ ID NO:2 или аминокислотная последовательность SEQ ID NO:8.

13. Антитело по любому из пп. 1-4, обладающее одной или более из следующих активностей:

(i) вызывает гибель клеток, в которых экспрессируется CLDN6,

(ii) ингибирует пролиферацию клеток, в которых экспрессируется CLDN6,

(iii) ингибирует образование колоний клеток, в которых экспрессируется CLDN6,

(iv) опосредует ремиссию сформировавшихся опухолей,

(v) предотвращает образование или повторное образование опухолей и

(vi) ингибирует метастазирование клеток, в которых экспрессируется CLDN6.

14. Антитело по любому из пп. 1-4, выполняющее одну или более иммунных эффекторных функций против клеток, несущих CLDN6 в его нативной конформации.

15. Антитело по п. 14, в котором одну или более иммунных эффекторных функций выбирают из группы, состоящей из комплементзависимой цитотоксичности (CDC), антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC), индукции апоптоза и ингибирования пролиферации, причем предпочтительными эффекторными функциями являются ADCC и/или CDC.

16. Антитело по п. 13, в котором указанные одна или более активностей индуцируются связыванием указанного антитела с эпитопом, расположенным во внеклеточной части CLDN6.

17. Антитело по п. 14, в котором указанные одна или более иммунных эффекторных функций индуцируются связыванием указанного антитела с эпитопом, расположенным во внеклеточной части CLDN6.

18. Антитело по п. 5, в котором указанные клетки с экспрессией CLDN6 являются опухолевыми клетками.

19. Антитело по п. 14, в котором указанные клетки, несущие CLDN6 в его нативной конформации, являются опухолевыми клетками.

20. Антитело по п. 5, в котором указанные клетки с экспрессией CLDN6 являются раковыми клетками.

21. Антитело по п. 14, в котором указанные клетки, несущие CLDN6 в его нативной конформации, являются раковыми клетками.

22. Антитело по п. 20 или 21, в котором указанные раковые клетки являются раковыми клетками при раковых заболеваниях, выбираемых из группы, состоящей из рака яичника, в том числе аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака легких, в том числе мелкоклеточного рака легких (SCLC) и немелкоклеточного рака легких (NSCLC), в частности плоскоклеточной карциномы легких и аденокарциномы, рака желудка, рака молочной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака кожи, в частности базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы, злокачественной меланомы, рака головы и шеи, в том числе злокачественной полиморфной аденомы, саркомы, в частности синовиальной саркомы и карциносаркомы, рака желчного протока, рака мочевого пузыря, в частности переходноклеточной карциномы и папиллярной карциномы, рака почек, в частности почечно-клеточной карциномы, включая светлоклеточную почечно-клеточную карциному и папиллярную почечно-клеточную карциному, рака толстого кишечника, рака тонкого кишечника, включая рак подвздошной кишки, в частности аденокарциному тонкого кишечника и аденокарциному подвздошной кишки, эмбриональной карциномы яичка, хориокарциномы плацентарной площадки, рака шейки матки, рака яичка, в частности семиномы яичка, тератомы яичка и эмбрионального рака яичка, рака матки, герминогенных опухолей, например тератокарциномы или эмбриональной карциномы, в частности герминогенной опухоли яичка, и их метастазирующих форм.

23. Антитело по любому из пп. 1-4, являющееся моноклональным, гибридным, человеческим или гуманизированным либо фрагментом антитела.

24. Антитело по любому из пп. 1-4, способное связываться с одним или более эпитопов CLDN6 в их нативной конформации.

25. Конъюгат, включающий антитело по любому из пп. 1-24, объединенное с терапевтическим агентом.

26. Конъюгат по п. 25, в котором терапевтический агент является токсином, радиоактивным изотопом, лекарственным веществом или цитотоксическим агентом.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая антитела по любому из пп. 1-24 и/или конъюгат по п. 25 либо 26 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Способ ингибирования роста клеток, в которых экспрессируется CLDN6 и которые отличаются тем, что CLDN6 связан с их поверхностью, включающий контакт указанных клеток с антителами по любому из пп. 1-24 и/или конъюгатом по п. 25 либо 26.

29. Способ уничтожения клеток, в которых экспрессируется CLDN6 и которые отличаются тем, что CLDN6 связан с их поверхностью, включающий контакт этих клеток с антителами по любому из пп. 1-24 и/или конъюгатом по п. 25 либо 26.

30. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, затрагивающего клетки, в которых экспрессируется CLDN6 и которые отличаются тем, что CLDN6 связан с их поверхностью, включающий введение индивиду с указанным заболеванием или расстройством антител по любому из пп. 1-24, конъюгата по п. 25 либо 26 или фармацевтической композиции по п. 27.

31. Способ по п. 30, в котором указанное заболевание или расстройство является заболеванием, связанным с образованием опухолей.

32. Способ по п. 31, в котором заболевание, связанное с образованием опухолей, является раковым.

33. Способ по п. 32, в котором раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака яичника, в том числе аденокарциномы яичника и тератокарциномы яичника, рака легких, в том числе мелкоклеточного рака легких (SCLC) и немелкоклеточного рака легких (NSCLC), в частности плоскоклеточной карциномы легких и

аденокарциномы, рака желудка, рака молочной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака кожи, в частности базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы, злокачественной меланомы, рака головы и шеи, в том числе злокачественной полиморфной аденомы, саркомы, в частности синовиальной саркомы и карциносаркомы, рака желчного протока, рака мочевого пузыря, в частности переходноклеточной карциномы и папиллярной карциномы, рака почек, в частности почечно-клеточной карциномы, включая светлоклеточную почечно-клеточную карциному и папиллярную почечно-клеточную карциному, рака толстого кишечника, рака тонкого кишечника, включая рак подвздошной кишки, в частности аденокарциному тонкого кишечника и аденокарциному подвздошной кишки, эмбриональной карциномы яичка, хориокарциномы плацентарной площадки, рака шейки матки, рака яичка, в частности семиномы яичка, тератомы яичка и эмбрионального рака яичка, рака матки, герминогенных опухолей, например тератокарциномы или эмбриональной карциномы, в частности герминогенной опухоли яичка, и их метастазирующих форм.

34. Способ ингибирования метастатического распространения клеток, в которых экспрессируется CLDN6 и которые отличаются тем, что CLDN6 связан с их поверхностью, включающий контакт указанных клеток с антителами по любому из пп. 1-24 и/или конъюгатом по п. 25 либо 26.

R U 2 0 1 3 1 5 5 4 5 5 A

R U 2 0 1 3 1 5 5 4 5 5 A