

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020120613, 04.12.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.12.2014 US 62/088,228(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2017123545 04.07.2017

(43) Дата публикации заявки: 06.12.2021 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

МЕМОРИАЛ СЛОАН-КЕТТЕРИНГ
КЭНСЕР СЕНТЕР (US),
ЕУРЕКА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БРЕНТДЖЕНС, Ренье, Дж. (US),
СМИТ, Эрик, Л. (US),
ЛЮ, Чэн (US)(54) АНТИТЕЛА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА РЕЦЕПТОР, СВЯЗАННЫЙ С G-БЕЛКАМИ, И СПОСОБЫ
ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3

последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:1, и вариабельную
область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности
вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:2;(ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3
последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:9, и вариабельную
область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности
вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:10;(iii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3
последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:17, и вариабельную
область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности
вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:18;(iv) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3
последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:274, и вариабельную
область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности
вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:275;(v) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3
последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO:286, и вариабельную
область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 последовательности
вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO:287.

2. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где

A
2020120613
RUR U
2 0 2 0 1 2 0 6 1 3
A

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:274 или SEQ ID NO:286.

3. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1 или 2, где вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:275 или SEQ ID NO:287.

4. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-3, где:

(i) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2;

(ii) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10;

(iii) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18;

(iv) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:274, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:275; или

(v) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:287.

5. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-4, где GPRC5D представляет собой GPRC5D человека.

6. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-5, где GPRC5D содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97.

7. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-6, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с одной, двумя, тремя или четырьмя областями эпитопа, выбранными из группы, состоящей из: области эпитопа в N-концевой области, содержащей аминокислоты 1-27 SEQ ID NO: 97, области эпитопа в области ECL1, содержащей аминокислоты 85-93 SEQ ID NO: 97, области эпитопа в области ECL2, содержащей аминокислоты 145-167 SEQ ID NO: 97, и области эпитопа в области ECL3, содержащей аминокислоты 226-239 SEQ ID NO:97.

8. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 16-23 SEQ ID NO: 97.

9. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 1523 SEQ ID NO: 97.

10. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-9, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 16-25 SEQ ID NO: 97.

11. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-10, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 10-17 SEQ ID NO:97.

12. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из

R U 2 0 2 0 1 2 0 6 1 3 A

п.1-11, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 5-17 SEQ ID NO:97.

13. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 85-95 SEQ ID NO:97.

14. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-13, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 157-164 SEQ ID NO:97.

15. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-14, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 157-167 SEQ ID NO:97.

16. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-15, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 230-237 SEQ ID NO:97.

17. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-16, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 229-237 SEQ ID NO:97.

18. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-17, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 230-243 SEQ ID NO:97.

19. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-18, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью эпитопа, содержащей аминокислоты 227-237 SEQ ID NO:97.

20. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-19, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:276, SEQ ID NO:288.

21. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-20, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с GPRC5D человека с аффинностью связывания (K_d), равной от примерно 1×10^{-9} M to about 1×10^{-8} M.

22. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-21, где антитело содержит каркасную область вариабельной области человека.

23. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-21, которое является полностью человеческим антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

24. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-21, которое представляет собой химерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

25. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-21, которое является гуманизированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

26. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-25, где антигенсвязывающий фрагмент антитела представляет собой антигенсвязывающий фрагмент (Fab), Fab', F(ab')₂, вариабельный фрагмент (Fv) или одноцепочный Fv (scFv).

27. Композиция для лечения опухоли, содержащая анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-26 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Иммуноконъюгат для лечения опухоли, содержащий анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-26, связанный с терапевтическим

средством, выбранным из группы, состоящей из лекарственного средства, цитотоксина и радиоактивного изотопа.

29. Иммуноконъюгат по п.28, где опухоль представляет собой множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема.

30. Композиция для лечения опухоли, содержащая иммуноконъюгат по п.28 или п.29 и фармацевтически приемлемый носитель.

31. Биспецифическая молекула для лечения опухоли, содержащая анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-26, связанный со вторым функциональным фрагментом, выбранным из группы, состоящей из антитела, фрагмента антитела, пептида и связывающий миметик.

32. Биспецифическая молекула по п.31, где опухоль представляет собой множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема.

33. Биспецифическая молекула по п.31, где второй функциональный фрагмент имеет специфичность связывания, отличную от специфичности связывания анти-GPRC5D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

34. Биспецифическая молекула по п.33, где второй функциональный фрагмент обладает специфичностью связывания с иммунной клеткой.

35. Биспецифическая молекула по п.33, где второй функциональный фрагмент обладает специфичностью связывания с CD3.

36. Композиция для лечения опухоли, содержащая биспецифическую молекулу по любому из пп.31-35 и фармацевтически приемлемый носитель.

37. Композиция по любому из пп.27, 30 и 36, где опухоль представляет собой множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема.

38. Молекула нукleinовой кислоты, которая кодирует анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-26.

39. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нукleinовой кислоты по п.38.

40. Клетка-хозяин для экспрессии анти-GPRC5D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащая вектор экспрессии по п.39.

41. Способ обнаружения GPRC5D в цельной клетке или ткани, включающий:

а) приведение клетки или ткани в контакт с анти-GPRC5D антителом или его антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп.1-26, где анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит детектируемую метку; и

б) определение количества меченого анти-GPRC5D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, связанного с клеткой или тканью, путем измерения количества выявляемой метки, связанной с клеткой или тканью, где количество связанного анти-GPRC5D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента указывает на количество GPRC5D в клетке или ткани.

42. Способ лечения опухоли у индивида, включающий введение эффективного количества анти-GPRC5D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-26, иммуноконъюгата по п.28 или п.29, биспецифической молекулы по любому из пп.31-35 или композиции по любому из пп.27, 30 и 36 индивиду, где опухоль представляет собой множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема.

43. Способ по п.42, где способ снижает количество опухолевых клеток.

44. Способ по п.42, где способ уменьшает размер индивида.

45. Способ по п.42, где способ уничтожает опухоль у индивида.

46. Способ по любому из пп.42-45, где опухоль представляет собой множественную миелому.

47. Способ по любому из пп.42-46, где индивидом является человек.

48. Применение анти-GPRC5D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-26, иммуноконъюгата по п.28 или п.29, биспецифической молекулы

по любому из пп.31-35 или композиции по любому из пп.27, 30 и 36, для лечения опухоли, где опухоль представляет собой множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема.

49. Применение по п.48, где опухоль представляет собой множественную миелому.

50. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-26, иммуноконъюгат по п.28 или п.29, биспецифическая молекула по любому из пп.31-35 или композиция по любому из пп.27, 30 и 36 для лечения опухоли у индивида, где опухоль представляет собой множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема.

51. Анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.50, где опухоль представляет собой множественную миелому.

52. Набор для лечения опухоли, содержащий анти-GPRC5D антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-26.

53. Набор по п.52, где набор дополнительно содержит письменные инструкции по применению анти-GPRC5D антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для лечения индивида с опухолью.

54. Набор по п.52 или п.53, где опухоль представляет собой множественную миелому или макроглобулинемию Вальденстрема.

55. Набор по любому из пп.52-54, где опухоль представляет собой множественную миелому.

По доверенности