

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

(21)(22) Заявка: 2012118865/10, 07.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.10.2009 US 61/249,510

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2013 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/051831 (07.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/044368 (14.04.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

МАКРОДЖЕНИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ДЖОНСОН Лесли С. (US),
РЭЙНИ Годфри Джоуна Андерсон (US),
ЛЕРНЕР Лаура (US),
ГОРЛАТОВ Сергей (US)**(54) **ПОЛИПЕПТИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ Fc-УЧАСТОК, КОТОРЫЕ ДЕМОНИСТРИРУЮТ
ПОВЫШЕННУЮ ЭФФЕКТОРНУЮ ФУНКЦИЮ БЛАГОДАРЯ ИЗМЕНЕНИЯМ СТЕПЕНИ
ФУКОЗИЛИРОВАНИЯ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Способ ослабления посттрансляционного фукозилирования Fc-участка IgG человека, который включает модификацию указанного Fc-участка для включения аминокислотного замещения в положении: L234, L235, F243, R292, Y300, V305 или P396, и экспрессию указанного Fc-участка в клетке-хозяине, способной опосредовать нормальное гликозилирование.

2. Способ по п.1, где указанный Fc-участок содержит аминокислотное замещение в положении F243, R292, Y300 или P396.

3. Способ по п.2, где:

(a) указанное замещение в положении F243 представляет собой F243C, F243L или F243R;

(b) указанное замещение в положении R292 представляет собой R292G, R292L, R292M, R292P, R292S или R292Y;

(c) указанное замещение в положении Y300 представляет собой Y300L;

(d) указанное замещение в положении P396 представляет собой P396L.

4. Способ по п.1, где указанный Fc-участок проявляет измененную аффинность к рецептору CD16A, рецептору CD16B или рецептору CD32A.

5. Способ по п.4, где указанный Fc-участок проявляет пониженную аффинность к рецептору CD32B.

6. Способ по п.4, где указанный Fc-участок проявляет повышенную аффинность к рецептору CD16A.

7. Способ по п.1, где указанный Fc-участок является Fc-участком моноклонального антитела, химерного антитела, гуманизированного антитела, антитела человека или одноцепочечного антитела, который содержит указанные тяжелые и легкие цепи.

8. Способ по п.7, где указанное антитело специфически связывает CD16A, CD32B, HER2/neu, A33, CD5, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD27, CD40, CD45, CD79a, CD79b, CD103, CTLA4, ErbB1, ErbB3, ErbB4, VEGF-рецептор, TNF- α -рецептор, TNF- β -рецептор, или TNF- γ -рецептор CD16A.

9. Способ по п.7, где указанное антитело специфически связывает антиген злокачественной опухоли.

10. Способ по п.9, где указанной злокачественной опухолью является злокачественная опухоль молочной железы, яичника, предстательной железы, шейки матки, легкого или поджелудочной железы.

11. Способ по п.9, где указанной злокачественной опухолью является злокачественная опухоль молочной железы, а указанным антигеном является HER2/neu.

12. Антитело, которое специфически связывает антиген злокачественной опухоли, характерный для злокачественной опухоли, выбранный из группы, включающей злокачественную опухоль молочной железы, яичника, предстательной железы, шейки матки, легкого или поджелудочной железы, где указанное антитело содержит Fc-участок, полученный способом по п.1.

13. Полипептид, содержащий вариантный Fc-участок IgG человека, где указанный Fc-участок содержит:

(А) аминокислотное замещение в положении: L234, L235, F243, R292, Y300, V305 или P396, и

(В) соотношение гликозилирования высокоманнозного олигосахарида к гликозилированию комплексного олигосахарида, которое больше 0,2.

14. Полипептид по п.13, где указанный Fc-участок содержит аминокислотное замещение в положении F243, R292, Y300 или P396.

15. Полипептид по п.14, где:

(а) указанное замещение в положении F243 представляет собой F243C, F243L или F243R;

(b) указанное замещение в положении R292 представляет собой R292G, R292L, R292M, R292P, R292S или R292Y;

(с) указанное замещение в положении Y300 представляет собой Y300L;

(d) указанное замещение в положении P396 представляет собой P396L.

16. Полипептид по п.13, где указанный Fc-участок проявляет измененную аффинность к рецептору CD16A, рецептору CD16B или рецептору CD32A.

17. Полипептид по п.16, где указанный Fc-участок проявляет пониженную аффинность к рецептору CD32B.

18. Полипептид по п.16, где указанный Fc-участок проявляет повышенную аффинность к рецептору CD16A.

19. Полипептид по п.13, где указанным Fc-участком является Fc-участок моноклонального антитела, химерного антитела, гуманизированного антитела, антитела человека или одноцепочечного антитела, который содержит указанные тяжелые и легкие цепи.

20. Полипептид по п.19, где указанное антитело специфически связывает CD16A, CD32B, HER2/neu, A33, CD5, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD27, CD40, CD45, CD79a, CD79b, CD103, CTLA4, ErbB1, ErbB3, ErbB4, VEGF-рецептор, TNF- α -рецептор, TNF- β -рецептор или TNF- γ -рецептор CD16A.

21. Полипептид по п.19, где указанное антитело специфически связывает антиген злокачественной опухоли.

22. Полипептид по п.21, где указанной злокачественной опухолью является злокачественная опухоль молочной железы, яичника, предстательной железы, шейки матки, легкого или поджелудочной железы.

23. Полипептид по п.21, где указанной злокачественной опухолью является злокачественная опухоль молочной железы, а указанным антигеном является HER2/neu.

24. Способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества полипептида по п.20.

25. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества полипептида по п.21.

26. Способ по п.25, где указанной злокачественной опухолью является злокачественная опухоль молочной железы, а указанным антигеном является HER-2/neu.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела по п.20 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела по п.21 и фармацевтически приемлемый носитель.

RU 2012118865 A

RU 2012118865 A