

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21)(22) Заявка: **2010152689/15**, **26.05.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

**23.05.2008 US 61/055,543****23.09.2008 US 61/099,476**(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 2009/045188 (26.05.2009)**

(87) Публикация заявки РСТ:

**WO 2009/143526 (26.11.2009)**

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", А.В. Мицу**

(71) Заявитель(и):

**УАЙТ ЭлЭлСи (US)**

(72) Автор(ы):

**БЛУМ Лэйрд (US),****ДЖИЛЛ Давиндер (US),****ВУГМЕЙСТЕР Юлия (US),****ЯНГ Дебора А. (US),****О'ТУЛ Маргот (US),****ГЬЮЭЙ Хит М. (US),****ЭДКИНС Карисса К. (US),****УИВЕР Эми Арлин (US),****ДЖАИН Садхана (US),****АРАИ Майя (US)**(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕЛКОВ, СВЯЗЫВАЮЩИХ РЕЦЕПТОР  
ИНТЕРЛЕЙКИНА-21**(57) **Формула изобретения**

1. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с IL-21R, у индивидуума, включающий введение индивидууму связывающего белка или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывается с IL-21R человека, в количестве, достаточном для ингибирования или снижения активности клеток иммунной системы у индивидуума, таким образом, осуществляя лечение или профилактику нарушения, 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. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело.

3. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где

связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой scFv.

4. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V<sub>H</sub>.

5. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой V<sub>L</sub>.

6. Связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой CDR.

7. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с IL-21R, у индивидуума, включающий введение индивидууму связывающего белка или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывается с IL-21R человека, в количестве, достаточном для ингибирования или снижения активности клеток иммунной системы у индивидуума, таким образом, осуществляя лечение или профилактику нарушения, 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), 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.

8. Способ по п.1, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит 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.

9. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с IL-21R, у индивидуума, включающий введение индивидууму связывающего белка или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывается с IL-21R человека, в количестве, достаточном для ингибирования или снижения активности клеток иммунной системы у индивидуума, таким образом, осуществляя лечение или профилактику нарушения, 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.

10. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с IL-21R, у индивидуума, включающий введение индивидууму связывающего белка или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывается с IL-21R человека, в количестве, достаточном для ингибирования или снижения активности клеток иммунной системы у индивидуума, таким образом, осуществляя лечение или профилактику нарушения, 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), выбранной 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), 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.

11. Способ по п.9, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит 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.

12. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с IL-21R, у индивидуума, включающий введение индивидууму связывающего белка или его

антигенсвязывающего фрагмента, который специфически 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.

13. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с IL-21R, у индивидуума, включающий введение индивидууму связывающего белка или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически 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.

14. Способ по п.12, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит домен  $V_L$  и домен  $V_H$ , и где домен  $V_H$  содержит по меньшей мере одну последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:14, 16, 18 и 20.

15. Способ по п.13, где связывающий белок или антигенсвязывающий фрагмент содержит домен  $V_L$  и домен  $V_H$ , и где домен  $V_L$  содержит по меньшей мере одну 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.

16. Способ по п.12 или 13, 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.

17. Способ лечения или профилактики нарушения, связанного с IL-21R, у индивидуума, включающий введение индивидууму связывающего белка или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывается с эпитопом IL-21R человека, 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, в количестве, достаточном для ингибирования или снижения активности клеток иммунной системы у индивидуума, таким образом, осуществляя лечение или профилактику нарушения.

18. Способ по п.17, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит 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.

19. Способ по п.17, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент содержит 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.

20. Способ по п.17, где связывающий белок специфически связывается с эпитопом IL-21R, распознаваемым AbO, AbP, AbQ, AbR, AbS, AbT, AbU, AbV и/или AbW, и где связывающий белок полностью ингибирует связывание AbO, AbP, AbQ, AbR, AbS, AbT, AbU, AbV и/или AbW с IL-21R человека.

21. Способ по любому из пп.1, 9, 12, 13 и 17, где нарушение, связанное с IL-21R, выбрано из группы, состоящей из аутоиммунных нарушений, воспалительных состояний, аллергий, отторжения трансплантатов и гиперпролиферативных нарушений крови.

22. Способ по п. 21, где нарушение, связанное с IL-21R, выбрано из группы, состоящей из рассеянного склероза, системной красной волчанки, псориаза, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита и других артритов.

23. Способ по любому из пп. 1, 9, 12, 13 и 17, где константа ассоциации связывающего белка или его антигенсвязывающего фрагмента для IL-21R человека составляет по меньшей мере  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{сек}^{-1}$ .

24. Способ по любому из пп.1, 9, 12, 13 и 17, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует пролиферацию клеток BaF3, опосредованную IL-21, с  $\text{IC}_{50}$ , равной приблизительно 1,75 нМ или менее, и где клетки BaF3 несут рецептор IL-21 человека.

25. Способ по любому из пп.1, 9, 12, 13 и 17, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует пролиферацию клеток TF1, опосредованную IL-21, с  $\text{IC}_{50}$ , равной приблизительно 14 нМ или менее, и где клетки TF1 несут рецептор IL-21 человека.

26. Способ по любому из пп.1, 9, 12, 13 и 17, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует пролиферацию первичных В-клеток человека, опосредованную IL-21, с  $\text{IC}_{50}$ , равной приблизительно 1,9 нМ или менее, и где В-клетки несут IL-21R человека.

27. Способ по любому из пп.1, 9, 12, 13 и 17, где связывающий белок или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует пролиферацию первичных CD4+ клеток человека, опосредованную IL-21, с  $\text{IC}_{50}$ , равной приблизительно 1,5 нМ или менее, и где CD4+ клетки несут IL-21R человека.

28. Способ определения того, является ли антитело против IL-21R терапевтическим антителом против IL-21R, включающий стадии:

- (a) приведения первого образца крови индивидуума в контакт с лигандом IL-21;
- (b) определения уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, в первом образце крови, приведенном в контакт с лигандом IL-21;
- (c) приведения в контакт с лигандом IL-21 второго образца крови индивидуума в присутствии антитела против IL-21R;
- (d) определения уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, во втором образце крови, приведенном в контакт с лигандом IL-21 в присутствии антитела против IL-21R; и
- (e) сравнения уровней экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, определенных на стадиях (b) и (d),

где изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, означает, что антитело против IL-21R представляет собой терапевтическое антитело.

29. Способ по п.28, где по меньшей мере один ген, отвечающий на IL-21, выбран из группы, состоящей из TNF,  $\text{IFN}\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, CD19, STAT3, TBX21, CSF1, GZMB, PRF1, IL-2R $\alpha$  и IL-21R.

30. Способ по п.29, где по меньшей мере один ген, отвечающий на IL-21,

представляет собой IL-2R $\alpha$ .

31. Способ определения фармакодинамической активности антитела против IL-21R, включающий детекцию изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, в образце крови индивидуума.

32. Способ по п.31, где детекция изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, включает этапы:

(a) введения антитела против IL-21R индивидууму, где индивидуум получает лечение антителом против IL-21R;

(b) приведения образца крови индивидуума, обработанного антителом против IL-21R, в контакт с лигандом IL-21;

(c) определения уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, в образце крови индивидуума, обработанного антителом против IL-21R и приведенного в контакт с лигандом IL-21; и

(d) сравнения уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, определенного на стадии (c) с уровнем экспрессии по меньшей мере одного гена, отвечающего на IL-21, в другом образце крови, приведенном в контакт с лигандом IL-21, где другой образец крови взят у индивидуума, не обрабатываемого антителом против IL-21R.

33. Способ по п.32, где по меньшей мере один ген, отвечающий на IL-21, выбран из группы, состоящей из TNF, IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, CD19, STAT3, TBX21, CSF1, GZMB, PRF1, IL-2R $\alpha$  и IL-21R.

34. Способ по п.33, где по меньшей мере один ген, отвечающий на IL-21, выбран из группы, состоящей из CD19, GZMB, PRF1, IL-2R $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-6.

35. Способ по п.34, где по меньшей мере один ген, отвечающий на IL-21, представляет собой IL-2R $\alpha$ .