

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

(21)(22) Заявка: 2022132153, 11.05.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.05.2020 CN 202010397572.3

(43) Дата публикации заявки: 31.03.2025 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.12.2022(86) Заявка РСТ:
CN 2021/093066 (11.05.2021)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2021/228091 (18.11.2021)

Адрес для переписки:

191002, Россия, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО
"Ляпунов и партнеры"

(71) Заявитель(и):

ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО., ЛТД.
(CN)

(72) Автор(ы):

ЧЖАН Чжэньпин (CN),
ИН Шусон (CN),
СЮЙ Хунцзян (CN),
ЯН Лин (CN),
ЧЖАН Сицюань (CN),
ГО Цзюнь (CN),
ШИ Вэй (CN),
СОН Вэй (CN),
ЧЖОУ Юньянь (CN)(54) **БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ АНТИГЕН ST2**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело к ST2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи, где:

(1) CDR1 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и CDR3 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 20, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(2) CDR1 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и CDR3 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(3) CDR1 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную

в SEQ ID NO: 31, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и CDR3 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней; или

(iii) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи, представленные в (i), и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, представленные в (ii), где:

аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 17 представляет собой AIDPETGDTVYX₁X₂KFX₃Q где X₁ представляет собой N или A, X₂ представляет собой Q, E или K, и X₃ представляет собой K или Q;

аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 30 представляет собой QX₄SNLAS, где X₄ представляет собой M или L.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 17 представляет собой AIDPETGDTVYX₁X₂KFX₃Q, где:

(i) X₁ представляет собой N или A, X₂ представляет собой Q, и X₃ представляет собой K или Q;

(ii) X₁ представляет собой N или A, X₂ представляет собой E, и X₃ представляет собой K или Q; или

(iii) X₁ представляет собой N или A, X₂ представляет собой K, X₃ представляет собой K или Q.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или 2, содержащее CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи, CDR3 тяжелой цепи, CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, где:

(1) CDR1 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR3 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 20, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR1 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и CDR3 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 32, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(2) CDR1 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR3 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR1 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 30, или

80% идентичность с ней, CDR3 тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR1 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 28, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, CDR2 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и CDR3 легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней; где

аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 17 представляет собой AIDPETGDTVYX₁X₂KFX₃Q, где:

(i) X₁ представляет собой N или A, X₂ представляет собой Q, и X₃ представляет собой K или Q;

(ii) X₁ представляет собой N или A, X₂ представляет собой E, и X₃ представляет собой K или Q; или

(iii) X₁ представляет собой N или A, X₂ представляет собой K, X₃ представляет собой K или Q;

дополнительно аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 30 представляет собой QX₄SNLAS, где X₄ представляет собой M или L.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, которое является химерным или гуманизированным.

5. Выделенное антитело к ST2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(i) вариабельную область тяжелой цепи, где аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, 37, 39, 41, 43, 45, 71 или 73, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 35, 37, 39, 41, 43, 45, 71 или 73;

(i) вариабельную область легкой цепи, где аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36, 38, 40, 42, 44, 46 или 79, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 36, 38, 40, 42, 44, 46 или 79; или

(iii) вариабельную область тяжелой цепи, представленную в (i), и вариабельную область легкой цепи, представленную в (ii).

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 5, содержащее вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где:

(1) вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(2) вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и вариабельная область легкой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(3) вариабельная область тяжелой цепи содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 39, или аминокислотную последовательность, имеющую

(3) тяжелая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 55, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и легкая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 57, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(4) тяжелая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 59, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и легкая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(5) тяжелая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 63, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и легкая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 65, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(6) тяжелая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и легкая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 69, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней;

(7) тяжелая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 75, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и легкая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 81, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней; или

(8) тяжелая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней, и легкая цепь содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 81, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичность с ней.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8, выбранное из моноклонального антитела, фрагмента Fab, фрагмента F(ab')₂, фрагмента Fd, фрагмента Fv, dAb, выделенной области CDR, одноцепочечной молекулы Fv или их комбинаций.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-9, специфически связывающееся с ST2 человека или обезьяны и блокирующее связывание IL33/ST2 и его передачу сигналов.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-10, по существу не связывающееся с IL1R1, IL1R2, IL1R3, IL1R7, IL1R8 и IL1R9.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-11, блокирующее секрецию IL5, индуцированную IL33/ST2, на CD4⁺ Т клетках.

13. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12.

14. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 13.

15. Клетка-хозяин, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по п. 13 или вектор экспрессии по п. 14.

16. Слитый полипептид или мультиспецифическая молекула, содержащие антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12.

17. Вирусный вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую содержащее антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12,

или молекулу нуклеиновой кислоты по п. 13.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, разбавителей или носителей.

19. Способ определения уровня экспрессии ST2 в образце, полученном от субъекта, включающий приведение указанного образца в контакт с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 1-12 в таких условиях, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и ST2 образуют комплекс.

20. Способ для применения в лечении или облегчении заболеваний и состояний, опосредованных IL33/ST2, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-12 или молекулы нуклеиновой кислоты по п. 13.

21. Способ по п. 20, где заболевания и состояния, опосредованные IL33/ST2, включают астму, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, эозинофильный бронхит, эозинофильный эзофагит, атопический дерматит, псориаз, системную красную волчанку, пемфигоид, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, воспалительное заболевание кишечника, фиброз легких, фиброз печени, системный склероз, саркоидоз, болезнь "трансплантат против хозяина" (GVHD), диабет, сердечно-сосудистые заболевания или их комбинации.

RU 2022132153 A

RU 2022132153 A