

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

(21)(22) Заявка: 2012111820/10, 27.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.08.2009 US 61/238,015

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2013 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.03.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/047004 (27.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/025962 (03.03.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

ВиЭлЭсТи КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Автор(ы):

ЭЛЛИСОН Дэн (US),

РЭПОРТ Кэрол (US)

(54) **АНТИКИНОВЫЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С НЕСКОЛЬКИМИ СС-ХЕМОКИНАМИ**

(57) Формула изобретения

1. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с по меньшей мере тремя различными СС-хемокинами, где по меньшей мере один СС-хемокин представляет собой CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β или CCL5/RANTES.

2. Моноклональное антитело по п.1, которое обладает аффинностью связывания, составляющей по меньшей мере 20 нМ в отношении по меньшей мере трех различных СС-хемокинов, где по меньшей мере один СС-хемокин представляет собой CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β или CCL5/RANTES.

3. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере четырьмя различными СС-хемокинами.

4. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое не связывается с MCP-1, MCP-2 или MCP-3.

5. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере тремя различными СС-хемокинами, выбранными из группы, состоящей из CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, CCL15/HCC-2, CCL18/PARC и CCL23/MIPF-1.

6. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере одной детерминантой из CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, CCL15/HCC-2, CCL18/PARC и CCL23/MIPF-

1, которая расположена между остатками СС указанного СС-хемокина и последним остатком С указанного хемокина.

7. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере одной детерминантой из CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, CCL15/HCC-2, CCL18/PARC и CCL23/MPIF-1, которая расположена в N-петле, 30's-петле или 40's-петле указанного СС-хемокина.

8. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере одной детерминантой СС-хемокина в пределах остатков связывания с СС-рецептором.

9. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое нейтрализует хемотаксическую активность СС-хемокина, с которым оно связывается.

10. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое продуцируется гибридной линией клеток 3C12F, 7D1G, 7D12A, 18V4F или 18P7E или которое конкурентно блокирует связывание антитела, продуцируемого гибридной линией клеток 3C12F, 7D1G, 7D12A, 18V4F или 18P7E.

11. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело человека-мыши, или их антигенсвязывающий фрагмент.

12. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере пятью СС-хемокинами, выбранными из группы, состоящей из CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL15/HCC-2, и CCL23/MPIF-1, и которое по существу не связывается с CCL2/MCP-1.

13. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.12, которое связывается с детерминантой в N-петле, 30's-петле или 40's-петле по меньшей мере одного из указанных СС-хемокинов.

14. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.12, которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL3/MIP-1 α , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (SRQIPQNF), остатков 34-35 (QC) или остатков 57-67 (EWVQKYVSDLE) SEQ ID NO:71;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL4/MIP-1 β , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (ARKLPHNF), остатков 34-35 (LC) или остатков 57-67 (SWVQEYVYDLE) SEQ ID NO:72;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL5/RANTES, расположенной в пределах остатков 10-14 (CCFAY), остатков 16-23 (ARPL-PRAN), остатков 33-34 (KC) или остатков 56-66 (KWVREYINSLE) SEQ ID NO:73.

15. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.12, которое содержит по меньшей мере один CDR Mab 3C12F, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:3, 4, 5, 8, 9 10, 53, 54, 55, 58, 59 и 60.

16. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.12, которое продуцируется гибридной линией клеток, продуцирующей Mab 3C12F, либо ее субкультурой; или которое конкурентно блокирует связывание антитела, продуцируемого гибридной линией клеток 3C12F.

17. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.12, которое представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело человека-мыши, или их антигенсвязывающий фрагмент.

18. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере четырьмя СС-хемокинами, выбранными из группы, состоящей из CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1 и CCL18/PARC, и которое по существу не связывается с CCL2/MCP-1.

19. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.18,

которое связывается с детерминантой в N-петле, 30's-петле или 40's-петле по меньшей мере одного из указанных СС-хемокинов.

20. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.18, которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL3/MIP-1 α , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (SRQIPQNF), остатков 34-35 (QC) или остатков 57-67 (EWVQKYVSDLE) SEQ ID NO:71;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL4/MIP-1 β , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (ARKLPHNF), остатков 34-35 (LC) или остатков 57-67 (SWVQEYVYDLE) SEQ ID NO:72;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL5/RANTES, расположенной в пределах остатков 10-14 (CCFAY), остатков 16-23 (ARPL-PRAN), остатков 33-34 (KC) или остатков 56-66 (KWVREYINSLE) SEQ ID NO:73.

21. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.18, которое содержит по меньшей мере один CDR Mab 7D1G, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:23, 24, 25, 28, 29 или 30.

22. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.18, которое продуцируется гибридной линией клеток, продуцирующей Mab 7D1G, либо ее субкультурой; или которое конкурентно блокирует связывание антитела, продуцируемого гибридной линией клеток 7D1G.

23. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.18, которое представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело человека-мыши; или их антигенсвязывающий фрагмент.

24. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере четырьмя СС-хемокинами, выбранными из группы, состоящей из CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES и CCL23/MPIF-1, и которое по существу не связывается с CCL2/MCP-1.

25. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.24, которое связывается с детерминантой в N-петле, 30's-петле или 40's-петле по меньшей мере одного из указанных СС-хемокинов.

26. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.24, которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL3/MIP-1 α , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (SRQIPQNF), остатков 34-35 (QC) или остатков 57-67 (EWVQKYVSDLE) SEQ ID NO:71;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL4/MIP-1 β , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (ARKLPHNF), остатков 34-35 (LC) или остатков 57-67 (SWVQEYVYDLE) SEQ ID NO:72;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL5/RANTES, расположенной в пределах остатков 10-14 (CCFAY), остатков 16-23 (ARPL-PRAN), остатков 33-34 (KC) или остатков 56-66 (KWVREYINSLE) SEQ ID NO:73.

27. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.24, которое включает по меньшей мере один CDR Mab 7D12A, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:13, 14, 15, 18, 19 или 20.

28. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.24, которое продуцируется гибридной линией клеток, продуцирующей Mab 7D12A, либо ее субкультурой; или которое конкурентно блокирует связывание антитела, продуцируемого гибридной линией клеток 7D12A.

29. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.24, которое представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело человека-мыши; или их антигенсвязывающий фрагмент.

30. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое

RU 2012111820 A

RU 2012111820 A

связывается с тремя СС-хемокинами, выбранными из группы, состоящей из CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β и CCL5/RANTES, и которое по существу не связывается с CCL2/MCP-1.

31. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.30, которое связывается с детерминантой в N-петле, 30's-петле или 40's-петле по меньшей мере одного из указанных СС-хемокинов.

32. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.30, которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL3/MIP-1 α , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (SRQIPQNF), остатков 34-35 (QC) или остатков 57-67 (EWVQKYVSDLE) SEQ ID NO:71;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL4/MIP-1 β , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (ARKLPHNF), остатков 34-35 (LC) или остатков 57-67 (SWVQEYVYDLE) SEQ ID NO:72;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL5/RANTES, расположенной в пределах остатков 10-14 (CCFAY), остатков 16-23 (ARPL-PRAH), остатков 33-34 (KC) или остатков 56-66 (KWVREYINSLE) SEQ ID NO:73.

33. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.30, которое содержит по меньшей мере один CDR Mab 18V4F, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:33, 34, 35, 38, 39, 40, 63, 64, 65, 68, 69 и 70.

34. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.30, которое продуцируется гибридомной линией клеток, продуцирующей Mab 18V4F, либо ее субкультурой; или которое конкурентно блокирует связывание антитела, продуцируемого гибридомной линией клеток 18V4F.

35. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.30, которое представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело человека-мыши, или их антигенсвязывающий фрагмент.

36. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, которое связывается с по меньшей мере тремя СС-хемокинами, выбранными из группы, состоящей из CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β и CCL5/RANTES, и которое по существу не связывается с CCL2/MCP-1.

37. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.36, которое связывается с детерминантой в N-петле, 30's-петле или 40's-петле по меньшей мере одного из указанных СС-хемокинов.

38. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.36, которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL3/MIP-1 α , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (SRQIPQNF), остатков 34-35 (QC) или остатков 57-67 (EWVQKYVSDLE) SEQ ID NO:71;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL4/MIP-1 β , расположенной в пределах остатков 11-15 (CCFSY), остатков 17-24 (ARKLPHNF), остатков 34-35 (LC) или остатков 57-67 (SWVQEYVYDLE) SEQ ID NO:72;

которое связывается с по меньшей мере одной антигенной детерминантой CCL5/RANTES, расположенной в пределах остатков 10-14 (CCFAY), остатков 16-23 (ARPL-PRAH), остатков 33-34 (KC) или остатков 56-66 (KWVREYINSLE) SEQ ID NO:73.

39. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.36, которое содержит по меньшей мере один CDR Mab 18P7E, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:43, 44, 45, 48, 49 и 50.

40. Моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.36, которое продуцируется гибридомной линией клеток, продуцирующей Mab 18P7E, либо ее субкультурой; или которое конкурентно блокирует связывание антитела, продуцируемого гибридомной линией клеток 18P7E.

41. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.36, которое представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело человека-мыши, или их антигенсвязывающий фрагмент.

42. Гибридомная линия клеток, продуцирующая моноклональное антитело по п.1.

43. Композиция, включающая моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, в сочетании с носителем, наполнителем или буфером.

44. Композиция по п.43, которая включает более одного моноклонального антитела по п.1

45. Композиция по п.43, в которой указанное моноклональное антитело обладает аффинностью связывания, составляющей по меньшей мере 20 нМ в отношении по меньшей мере трех различных СС-хемокинов; где по меньшей мере один СС-хемокин представляет собой CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β или CCL5/RANTES.

46. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, опосредованного одним или несколькими СС-хемокинами, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, моноклонального антитела по п.1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

47. Способ по п.46, где указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой воспалительное заболевание или заболевание, опосредованное или связанное с воспалением.

48. Способ по п.46, где указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание.