

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

(21)(22) Заявка: 2018142573, 20.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.06.2016 US 62/352,470

(43) Дата публикации заявки: 21.07.2020 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.01.2019(86) Заявка РСТ:
EP 2017/065052 (20.06.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/220555 (28.12.2017)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):

Ф-СТАР БЕТА ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

**ТЬЮНА, Михрибан (GB),
ВОЛЛЕРТОН ВАН ХОРК, Франциска (GB),
ЭВЕРЕТТ, Кэти Луиз (GB),
ГАСПАР, Мигель (GB),
КРАМАН, Мэттью (GB),
КМИЧИК, Катаржина (GB),
ФОШ, Натали (GB)**(54) **ПАРТНЕРЫ ПО СВЯЗЫВАНИЮ LAG-3**

(57) Формула изобретения

1. Партнер по специфическому связыванию, связывающийся с геном активации лимфоцитов 3 (LAG-3), содержащий сайт связывания антигена LAG-3, расположенный в СНЗ-домене указанного партнера по специфическому связыванию, причем указанный сайт связывания LAG-3 содержит аминокислотные последовательности WDEPWGED (SEQ ID NO: 1) и PYDRWVWPDE (SEQ ID NO: 3), и аминокислотная последовательность WDEPWGED располагается в первой структурной петле СНЗ-домена, а аминокислотная последовательность PYDRWVWPDE располагается во второй структурной петле СНЗ-домена.

2. Партнер по специфическому связыванию по п. 1, характеризующийся тем, что сайт связывания антигена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, в петле АВ и аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3, в петле EF СНЗ-домена.

3. Партнер по специфическому связыванию по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что:

(i) аминокислотная последовательность, приведенная в SEQ ID NO: 1, располагается в области остатков 11-18 СНЗ-домена; и/или

(ii) аминокислотная последовательность, приведенная в SEQ ID NO: 3, располагается в области остатков 92-101 СНЗ-домена;

причем нумерация аминокислотных остатков соответствует схеме нумерации ImMunoGeneTics IMGT).

4. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 1-3, характеризующийся тем, что указанный сайт связывания антигена LAG-3 дополнительно содержит одну из следующих последовательностей:

- (i) SNGQPENNY (SEQ ID NOS 2, 8 и 18);
- (ii) SNGQPEDNY (SEQ ID NO: 13);
- (iii) SNGYPEIEF (SEQ ID NO: 23);
- (iv) SNGIPEWNY (SEQ ID NO: 28);
- (v) SNGYAEYNY (SEQ ID NO: 33);
- (vi) SNGYKEENY (SEQ ID NO: 38);
- (vii) SNGVPELNV (SEQ ID NO: 43); или
- (viii) SNGYQEDNY (SEQ ID NO: 48).

5. Партнер по специфическому связыванию по п. 4, характеризующийся тем, что сайт связывания антигена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, 8, 13, 18, 23, 28, 33, 38, 43 или 48, в петле CD CH3-домена.

6. Партнер по специфическому связыванию по п. 5, характеризующийся тем, что сайт связывания антигена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, 28 или 38, в петле CD CH3-домена.

7. Партнер по специфическому связыванию по п. 4, характеризующийся тем, что сайт связывания антигена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, в петле CD CH3-домена.

8. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 4-7, характеризующийся тем, что аминокислотная последовательность, приведенная в SEQ ID NO: 2, 8, 13, 18, 23, 28, 33, 38, 43 или 48, располагается в области остатков 43-78 CH3-домена партнера по специфическому связыванию, причем нумерация остатков соответствует схеме нумерации IMGT.

9. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что CH3-домен представляет собой CH3-домен IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

10. Партнер по специфическому связыванию по п. 9, характеризующийся тем, что CH3-домен представляет собой CH3-домен IgG1 человека.

11. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 1-10, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит CH3-домен, приведенный в SEQ ID NO: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50.

12. Партнер по специфическому связыванию по п. 11, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит CH3-домен, приведенный в SEQ ID NO: 5, 30 или 40.

13. Партнер по специфическому связыванию по п. 12, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит CH3-домен, приведенный в SEQ ID NO: 5.

14. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 1-13, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию дополнительно содержит CH2-домен.

15. Партнер по специфическому связыванию по п. 14, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит CH2-домен IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

16. Партнер по специфическому связыванию по п. 15, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит CH2-домен IgG1 человека.

17. Партнер по специфическому связыванию по п. 16, характеризующийся тем, что CH2-домен содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53 или SEQ ID NO: 54.

18. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 1-17,

характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7, 11, 12, 16, 17, 21, 22, 26, 27, 31, 32, 36, 37, 41, 42, 46, 47, 51 или 52.

19. Партнер по специфическому связыванию по п. 18, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7, 31, 32, 41 или 42.

20. Партнер по специфическому связыванию по п. 19, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6 или 7.

21. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 1-20, дополнительно содержащий шарнирную область иммуноглобулина или ее фрагмент на N-конце CH2-домена.

22. Партнер по специфическому связыванию по п. 21, характеризующийся тем, что шарнирная область или ее фрагмент представляет собой шарнирную область IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека или ее фрагмент.

23. Партнер по специфическому связыванию по п. 22, характеризующийся тем, что шарнирная область или ее фрагмент представляет собой шарнирную область IgG1 человека или ее фрагмент.

24. Партнер по специфическому связыванию по п. 23, характеризующийся тем, что шарнирная область или ее фрагмент содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58.

25. Партнер по специфическому связыванию по любому из пп. 1-24, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию дополнительно содержит второй антиген-связывающий сайт.

26. Партнер по специфическому связыванию по п. 25, характеризующийся тем, что указанный второй антиген-связывающий сайт представляет собой антиген-связывающий сайт на основе CDR.

27. Партнер по специфическому связыванию по п. 25 или 26, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию представляет собой молекулу антитела.

28. Молекула антитела по п. 27, характеризующаяся тем, что указанная молекула антитела представляет собой молекулу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека.

29. Молекула антитела по п. 28, характеризующаяся тем, что указанная молекула антитела представляет собой молекулу IgG1 человека.

30. Молекула антитела по любому из пп. 27-29, характеризующаяся тем, что указанный антиген-связывающий сайт молекулы антитела на основе CDR связывается с молекулой, представляющей собой модулятор иммунной системы.

31. Молекула антитела по п. 30, характеризующаяся тем, что модулятор иммунной системы представляет собой иммуномодулирующий рецептор или лиганд иммуномодулирующего рецептора.

32. Молекула антитела по п. 30, характеризующаяся тем, что указанный антиген-связывающий сайт на основе CDR является специфичным по отношению к молекуле, которая представляет собой ингибитор или активатор иммунной системы.

33. Молекула антитела по п. 32, характеризующаяся тем, что указанный антиген-связывающий сайт на основе CDR является специфичным по отношению к молекуле, которая представляет собой ингибитор иммунной системы.

34. Молекула антитела по любому из пп. 30-33, характеризующаяся тем, что указанный антиген-связывающий сайт на основе CDR является специфичным по отношению к антигену, выбранному из группы, состоящей из: белка-4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), иммуноглобулина-3 Т-клеток,

содержащего домен муцина (TIM-3), CD73 и рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R).

35. Партнер по специфическому связыванию или молекула антитела по любому из пп. 1-34, характеризующийся тем, что указанный партнер по специфическому связыванию или молекула антитела конъюгированы с модулятором иммунной системы, цитотоксической молекулой, радиоактивным изотопом или детектируемой меткой.

36. Партнер по специфическому связыванию или молекула антитела по п. 35, характеризующийся тем, что модулятор иммунной системы или цитотоксическая молекула представляет собой цитокин.

37. Нуклеиновая кислота, кодирующая партнер по специфическому связыванию или молекулу антитела по любому из пп. 1-36.

38. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 37.

39. Рекombинантная клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 32 или вектор по п. 38.

40. Способ получения партнера по специфическому связыванию или молекулы антитела по любому из пп. 1-36, включающий культивирование рекombинантной клетки-хозяина по п. 39 в условиях для продуцирования партнера по специфическому связыванию или молекулы антитела.

41. Способ по п. 40, дополнительно включающий этап выделения и/или очистки молекулы партнера по специфическому связыванию или антитела.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая партнер по специфическому связыванию или молекулу антитела по любому из пп. 1-36 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

43. Партнер по специфическому связыванию или молекула антитела по любому из пп. 1-36 для применения в способе лечения рака у пациента.

44. Способ лечения рака у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества партнера по специфическому связыванию или молекулы антитела по любому из пп. 1-36.

45. Партнер по специфическому связыванию или молекула антитела по п. 43 или способ по п. 44, характеризующиеся тем, что рак выбран из группы, состоящей из: лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака яичников, рака предстательной железы, рака ободочной и прямой кишки, фибросаркомы, почечноклеточной карциномы, меланомы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, мультиформной глиобластомы, рака легких, рака головы и шеи, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака матки, рака вульвы, рака яичек, рака полового члена, лейкоза, множественной миеломы, плоскоклеточного рака, рака яичек, рака пищевода, саркомы Капоши и лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), гепатоцеллюлярной карциномы, рака носоглотки, карциномы из клеток Меркеля и мезотелиомы.

46. Партнер по специфическому связыванию или молекула антитела для применения или способ по любому из пп. 43-45, характеризующиеся тем, что указанный способ дополнительно включает введение противоопухолевой вакцины пациенту.

47. Партнер по специфическому связыванию или молекула антитела для применения или способ по любому из пп. 43-45, характеризующиеся тем, что указанный способ дополнительно включает введение химиотерапевтического агента пациенту.