

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

(21)(22) Заявка: 2015108348/10, 04.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
04.02.2010 US 61/301,550(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена: 2012137515  
03.09.2012

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2015 Бюл. № 20

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

**ДЖИЛИД БАЙОЛОДЖИКС, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**МакКОЛИ Скотт Алан (US),  
РОДРИГЕЗ Гектор (US),  
ГАРСИА Карлос А. (US),  
СМИТ Виктория (US)**(54) **АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С ЛИЗИЛОКСИДАЗОПОДОБНЫМ ФЕРМЕНТОМ-2 (LOXL2),  
И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

## (57) Формула изобретения

1. Выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело, где анти-LOXL-2 антитело выбрано из группы, состоящей из: RPDS-1M19 (BMHC номер доступа 050210-02), RPDS-1M21 (BMHC номер доступа 050210-03), RPDS-1M27 (BMHC номер доступа 050210-01), RPDS1-M31 (BMHC номер доступа 260310-01), RPDS-2M2 (BMHC номер доступа 260310-02), и RPDS-2M4 (BMHC номер доступа 263310-03).

2. Выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело по п. 1, где анти-LOXL-2 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, находящимся в пределах последовательности аминокислот 325-434 в SEQ ID NO: 1.

3. Выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело по п. 1, где анти-LOXL-2 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом, находящимся в пределах последовательности аминокислот 426-547 в SEQ ID NO: 1.

4. Выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело по любому из пп. 1-3, где анти-LOXL-2 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют ферментативную активность полипептида LOXL-2.

5. Выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-4, где анти-LOXL-2 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом с аффинностью от примерно  $10^9 \text{ M}^{-1}$  до примерно  $10^{12} \text{ M}^{-1}$ .

6. Выделенный антигенсвязывающий фрагмент, где антигенсвязывающий фрагмент получен из моноклонального анти-LOXL-2 антитела, выбранного из группы, состоящей из: RPDS-1M19 (BMHC номер доступа 050210-02), RPDS-1M21 (BMHC номер доступа 050210-03), RPDS-1M27 (BMHC номер доступа 050210-01), RPDS1-M31 (BMHC номер

доступа 260310-01), RPDS-2M2 (BMHC номер доступа 260310-02), и RPDS-2M4 (BMHC номер доступа 263310-03).

7. Выделенный антигенсвязывающий фрагмент по п. 6, где антигенсвязывающий фрагмент является Fv, scFv, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, или Fab'.

8. Выделенное гуманизированное антитело, где гуманизированное антитело получено из моноклонального анти-LOXL-2 антитела, выбранного из группы, состоящей из: RPDS-1M19 (BMHC номер доступа 050210-02), RPDS-1M21 (BMHC номер доступа 050210-03), RPDS-1M27 (BMHC номер доступа 050210-01), RPDS1-M31 (BMHC номер доступа 260310-01), RPDS-2M2 (BMHC номер доступа 260310-02), и RPDS-2M4 (BMHC номер доступа 263310-03).

9. Выделенное химерное антитело, где химерное антитело получено из моноклонального анти-LOXL-2 антитела, выбранного из группы, состоящей из: RPDS-1M19 (BMHC номер доступа 050210-02), RPDS-1M21 (BMHC номер доступа 050210-03), RPDS-1M27 (BMHC номер доступа 050210-01), RPDS1-M31 (BMHC номер доступа 260310-01), RPDS-2M2 (BMHC номер доступа 260310-02), и RPDS-2M4 (BMHC номер доступа 263310-03).

10. Конъюгат, содержащий выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело по любому из пп. 1-5 или выделенный антигенсвязывающий фрагмент по п. 6 или 7, где моноклональное анти-LOXL-2 антитело или антигенсвязывающий фрагмент ковалентно связаны с молекулой, выбранной из группы, состоящей из: непептидного синтетического полимера, липида, жирной кислоты, полисахарида, углевода, и контрастного агента.

11. Конъюгат, содержащий выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело по любому из пп. 1-5 или выделенный антигенсвязывающий фрагмент по п. 6 или 7, где моноклональное анти-LOXL-2 антитело или антигенсвязывающий фрагмент ковалентно или нековалентно связаны с противораковым химиотерапевтическим агентом.

12. Конъюгат, содержащий выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело по любому из пп. 1-5 или выделенный антигенсвязывающий фрагмент по п. 6 или 7, где моноклональное анти-LOXL-2 антитело или антигенсвязывающий фрагмент связаны с детектируемой меткой.

13. Фармацевтическая композиция, для лечения состояния, связанного с ангиогенезом, фиброзом, опухолями или метастазированием, содержащая:

эффективное количество выделенного моноклонального анти-LOXL-2 антитела по любому из пп. 1-5, выделенного антигенсвязывающего фрагмента по п. 6 или 7; и фармацевтически приемлемого носителя или наполнителя.

14. Композиция по п. 13, где моноклональное анти-LOXL-2 антитело по любому из пп. 1-5 или выделенный антигенсвязывающий фрагмент по п. 6 или 7 присутствуют в количестве, которое эффективно для лечения состояния, связанного с LOXL-2, где состоянием является LOXL-2 экспрессирующая опухоль, метастазирование, ангиогенез или фиброз.

15. Композиция по п. 13, где моноклональное анти-LOXL2 антитело по любому из пп. 1-5 или выделенный антигенсвязывающий фрагмент по п. 6 или 7, соединены с детектируемой меткой, терапевтическим средством или и тем и другим.

16. Способ детектирования наличия и/или уровня LOXL-2 в биологическом образце, включающий:

оценку уровня LOXL-2 в образце, полученном от субъекта, путем приведения в контакт указанного образца с выделенным моноклональным анти-LOXL-2 антителом по любому из пп. 1-5 или выделенным антигенсвязывающим фрагментом по п. 6 или 7,

где обнаружения различия в уровне LOXL-2 в образце по сравнению с контрольным образцом, указывает на наличие у субъекта состояния, связанного с LOXL-2.

17. Способ по п. 16, где указанным состоянием, связанным с LOXL-2 является опухоль, метастазирование, ангиогенез или фиброз.

18. Способ по п. 16, где увеличения уровней LOXL-2 в образце из субъекта по сравнению с контрольным образцом указывает на наличие опухоли или ее метастазирование, или на увеличение опухоли или рост метастазов.

19. Способ по п. 16, где контрольным образцом является образец, взятый у субъекта, в более ранний момент времени, чем образец от субъекта, или из непораженной ткани того же типа, что и образец от субъекта, либо это образец от другого индивида.

20. Способ по п. 16, где выделенное моноклональное анти-LOXL-2 антитело по любому из пп. 1-5 или выделенный антигенсвязывающий фрагмент по п. 6 или 7 помечены детектируемым образом.

21. Способ ингибирования активности LOXL2, включающий: приведение в контакт образца или клеточной ткани с эффективным количеством выделенного моноклонального анти-LOXL-2 антитела по любому из пп. 1-5 или выделенным антигенсвязывающим фрагментом по п. 6 или 7.

22. Способ по п. 21, в котором приведение в контакт проводится *in vitro* или *ex vivo*.

23. Способ по п. 21, в котором приведение в контакт проводится *in vivo*.

24. Способ по п. 21, в котором приведение в контакт ослабляет состояние у субъекта, выбранное из группы, состоящей из опухолевого роста, ангиогенеза и фиброза.

25. Способ ослабления роста экспрессирующей LOXL2 опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества выделенного моноклонального анти-LOXL2 антитела по любому из пунктов 1-5 или выделенного антигенсвязывающего фрагмента по п. 6 или п. 7.

26. Способ по п. 25, где экспрессирующая LOXL2 опухоль представляет собой первичную опухоль или метастазирующую опухоль.

27. Способ по п. 24, где экспрессирующая LOXL2 опухоль представляет собой твердую опухоль.

28. Способ подавления ангиогенеза у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества выделенного моноклонального анти-LOXL2 антитела по любому из пп. 1-5 или выделенного антигенсвязывающего фрагмента по п. 6 или 7.

29. Способ подавления фиброзного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества выделенного моноклонального анти-LOXL2 антитела по любому из пп. 1-5 или выделенного антигенсвязывающего фрагмента по п. 6 или 7.

30. Способ мониторинга реакции субъекта на терапию против LOXL2, который включает определение уровня и/или активности LOXL2 у субъекта с помощью выделенного моноклонального анти-LOXL2 антитела по любому из пп. 1-5 или выделенного антигенсвязывающего фрагмента по п. 6 или 7.