

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

(21)(22) Заявка: 2017115315, 05.10.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.10.2014 US 62/059,458(43) Дата публикации заявки: 08.11.2018 Бюл. №
31(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.05.2017(86) Заявка РСТ:
US 2015/054010 (05.10.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/054638 (07.04.2016)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**ДАНА-ФАРБЕР КЭНСЕР ИНСТИТЮТ,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**МАРАСКО Уэйн А. (US),
ЧАН Дэ-Куань (US),
СЮЙ Чэнь (CN)**(54) **АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ФАКТОРА
НЕКРОЗА ОПУХОЛИ (GITR) И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Изолированное гуманизированное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с человеческим рецептором глюкокортикоид-индуцированного фактора некроза опухоли (GITR), содержащие:

а. переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

б. переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8;

в. переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;

г. переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16;

д. переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и переменную область легкой цепи, содержащую

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

RU 2017115315 A

цепи 1, 2 или 3 (VL-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 78, 79 или 80;

(g) переменную определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1, 2 или 3 (VH-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 81, 82 или 83, соответственно; и переменную определяющую комплементарность область легкой цепи 1, 2 или 3 (VL-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 84, 85 или 86;

(h) переменную определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1, 2 или 3 (VH-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 87, 88 или 89, соответственно; и переменную определяющую комплементарность область легкой цепи 1, 2 или 3 (VL-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 90, 91 или 92;

(i) переменную определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1, 2 или 3 (VH-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 93, 94 или 95, соответственно; и переменную определяющую комплементарность область легкой цепи 1, 2 или 3 (VL-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 96, 97 или 98;

(g) переменную определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1, 2 или 3 (VH-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 99, 100 или 101, соответственно; и переменную определяющую комплементарность область легкой цепи 1, 2 или 3 (VL-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 102, 103 или 104; или

(k) переменную определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1, 2 или 3 (VH-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 105, 106 или 107, соответственно; и переменную определяющую комплементарность область легкой цепи 1, 2 или 3 (VL-CDR), содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO. 108, 109 или 110,

где указанные антитело или антителосвязывающий фрагмент связываются с человеческим рецептором глюкокортикоид-индуцированного фактора некроза опухоли (GITR).

3. Антитело по п. 1, где указанное антитело является моновалентным или бивалентным.

4. Антитело по п. 1, где указанное антитело представляет собой одноцепочечное антитело.

5. Антитело по п. 1, где указанное антитело имеет аффинность связывания в интервале от 10^{-5} М до 10^{-12} М.

6. Антитело по п. 1, где указанное антитело имеет константную область тяжелой цепи IgG4.

7. Антитело по п. 1, где Fc область содержит мутации по положениям аминокислот 234 и 235.

8. Антитело по п. 7, где мутациями являются L234A и L235A.

9. Антитело по п. 1, где указанное антитело представляет собой биспецифическое антитело, которое также связывается с опухолеассоциированным антигеном, цитокином или рецептором клеточной поверхности.

10. Антитело по любому одному из предшествующих пунктов, связанное с терапевтическим средством.

11. Антитело по п. 10, где указанное терапевтическое средство представляет собой токсин, радиоактивную метку, миРНК, малую молекулу или цитокин.

12. Клетка, продуцирующее антитело по любому одному из пп. 1-11.

13. Способ истощения регуляторных Т-клеток у субъекта, включающий в себя

введение нуждающемуся субъекту композиции, содержащей антитело по любому одному из пп. 1-11.

14. Способ усиления иммунного ответа на антиген, включающий в себя введение нуждающемуся субъекту композиции, содержащей антитело по любому одному из пп. 1-11.

15. Способ по п. 14, где указанный антиген представляет собой вирусный антиген, бактериальный антиген или опухолеассоциированный антиген.

16. Способ по п. 14, где указанное введение указанного антитела вызывает увеличение антигенспецифичной активности Т-клеток.

17. Способ по п. 14, где указанное введение указанного антитела вызывает увеличение цитотоксичности NK-клеток.

18. Способ по п. 14, дополнительно включающий в себя введение указанному субъекту IL-15.

19. Способ лечения или снятия симптома злокачественного новообразования, включающий в себя введение нуждающемуся субъекту композиции, содержащей антитело по любому одному из пп. 1-11.

20. Способ по п. 19, где указанное злокачественное новообразование является злокачественным новообразованием, в котором GITR или его лиганд, GITR-L, сверхэкспрессируется.

21. Способ по п. 20, включающий в себя дополнительное введение указанному субъекту цитокина или химиотерапевтического средства.

22. Способ по п. 21, где цитокин представляет собой IL-15.

23. Нуклеиновая кислота, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты с SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43.

24. Нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид с SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44.

25. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44.

26. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту п. 23 или 24.

27. Клетка, содержащая вектор по п. 26.