

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

(21)(22) Заявка: 2021111382, 18.07.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
16.07.2015 US 62/193,309(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2018102803 25.01.2018

(43) Дата публикации заявки: 21.05.2021 Бюл. № 15

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**ИНХИБРКС, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ТИММЕР, Джон К. (US),  
ДЖОНС, Кайл С. (US),  
РАЗАИ, Амир С. (US),  
ХУССЕЙН, Абрахим (US),  
ВИЛЛИС, Кетлин М. (US),  
ДЕВЕРО, Куинн (US),  
ЭКЕЛЬМАН, Брендан П. (US)**(54) **МУЛЬТИВАЛЕНТНЫЕ И МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ГИБРИДНЫЕ БЕЛКИ,  
СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С DR5**

## (57) Формула изобретения

1. Выделенный полипептид, который связывается по меньшей мере с рецептором смерти 5 (DR5) и содержит множество DR5-связывающих доменов (DR5BD).

2. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что выделенный полипептид является моноспецифическим.

3. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что выделенный полипептид является мультиспецифическим.

4. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что выделенный полипептид является биспецифическим.

5. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что полипептид содержит по меньшей мере второй связывающий домен (BD2), который связывается со вторым антигеном.

6. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что множество DR5BD связывается с одним и тем же эпитопом на DR5.

7. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере два DR5BD во множестве DR5BD связываются с разными эпитопами на DR5.

8. Выделенный полипептид по любому одному из пп. 1, 6 или 7, отличающийся тем, что множество DR5BD содержит по меньшей мере два DR5BD.

9. Выделенный полипептид по любому одному из пп. 1, 6 или 7, отличающийся тем, что множество DR5BD содержит по меньшей мере четыре DR5BD.

10. Выделенный полипептид по любому одному из пп. 1, 6 или 7, отличающийся тем, что множество DR5BD содержит по меньшей мере шесть DR5BD.

11. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере один

из DR5BD во множестве DR5BD содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-91.

12. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что каждый DR5BD во множестве DR5BD содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-91.

13. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что каждый DR5BD во множестве DR5BD содержит аналогичную аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-91.

14. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере один из DR5BD во множестве DR5BD содержит определяющую комплементарность область 1 (CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 и 188; определяющую комплементарность область 2 (CDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 и 189; и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 и 190.

15. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что каждый DR5BD во множестве DR5BD содержит определяющую комплементарность область 1 (CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 и 188; определяющую комплементарность область 2 (CDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 и 189; и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 и 190.

16. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что каждый из DR5BD во множестве DR5BD содержит аналогичную аминокислотную последовательность, которая содержит определяющую комплементарность область 1 (CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 и 188; определяющую комплементарность область 2 (CDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 и 189; и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 и 190.

17. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что каждый из DR5BD во множестве DR5BD функционально связан посредством линкерного полипептида.

18. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что выделенный полипептид содержит по меньшей мере один связывающий домен, который связывается со второй мишенью.

19. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что выделенный полипептид содержит полипептид Fc-области иммуноглобулина.

20. Выделенный полипептид по п. 19, отличающийся тем, что иммуноглобулин представляет собой полипептид Fc-области IgG1, полипептид Fc-области IgG2, полипептид Fc-области IgG3 или полипептид Fc-области IgG1.

21. Выделенный полипептид по п. 19, отличающийся тем, что полипептид Fc-области

иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-5 или 127.

22. Выделенный полипептид по любому одному из пп. 1-21, отличающийся тем, что по меньшей мере один DR5BD во множестве DR5BD содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

23. Выделенный полипептид по любому одному из пп. 1-21, отличающийся тем, что каждый DR5BD во множестве DR5BD содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

24. Выделенный полипептид по п. 22 или 23, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой scFv, Fab, однодоменное антитело (sdAb), V<sub>NAR</sub> или V<sub>HH</sub>.

25. Выделенный полипептид по п. 22 или 23, отличающийся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой sdAb.

26. Выделенный полипептид по п. 25, отличающийся тем, что sdAb представляет собой человеческое или гуманизированное sdAb.

27. Выделенный полипептид по п. 25, отличающийся тем, что sdAb представляет собой V<sub>HH</sub>, V<sub>NAR</sub>, сконструированный домен VH или сконструированный домен VK.

28. Выделенный полипептид по п. 27, отличающийся тем, что sdAb получено из антитела верблюдовых, состоящего только из тяжелых цепей.

29. Выделенный полипептид по п. 27, отличающийся тем, что sdAb получено из антитела хрящевой рыбы, состоящего только из тяжелых цепей.

30. Выделенный полипептид по любому одному из пп. 1-29, отличающийся тем, что по меньшей мере один из DR5-связывающих доменов содержит каркасный белок, не относящийся к антителу.

31. Выделенный полипептид по п. 30, отличающийся тем, что каркасный белок, не относящийся к антителу, представляет собой белок на основе повтора анкирина, дарпин, авимер, антикалин/липокалин, центирин или финомер.

32. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что полипептид является четырехвалентным.

33. Выделенный полипептид по п. 32, отличающийся тем, что полипептид имеет структуру: DR5BD-линкер-DR5BD-линкер-шарнир-Fc, где DR5BD представляет собой гуманизированную или полностью человеческую последовательность V<sub>HH</sub>.

34. Выделенный полипептид по п. 33, отличающийся тем, что полипептид содержит две или более копий аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-91.

35. Выделенный полипептид по п. 33, отличающийся тем, что полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 92-118.

36. Выделенный полипептид по п. 33, отличающийся тем, что полипептид содержит определяющую комплементарность область 1 (CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 и 188; определяющую комплементарность область 2 (CDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 и 189; и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 и 190.

37. Выделенный полипептид по п. 1, отличающийся тем, что полипептид является шестивалентным.

38. Выделенный полипептид по п. 37, отличающийся тем, что полипептид имеет структуру: DR5BD-линкер-DR5BD-линкер-DR5BD-линкер-шарнир-Fc, где DR5BD представляет собой гуманизованную или полностью человеческую последовательность VHH.

39. Выделенный полипептид по п. 37, отличающийся тем, что полипептид содержит три или более копий аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-91.

40. Выделенный полипептид по п. 37, отличающийся тем, что полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 119-124.

41. Выделенный полипептид по п. 37, отличающийся тем, что полипептид содержит определяющую комплементарность область 1 (CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 и 188; определяющую комплементарность область 2 (CDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 и 189; и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 и 190.

42. Выделенный полипептид, который связывается по меньшей мере с рецептором смерти 5 (DR5) и содержит две или более копий аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15-91, или две или более копий аминокислотной последовательности, содержащей определяющую комплементарность область 1 (CDR1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 31, 128, 134, 138, 141, 142, 159, 162, 163, 168, 173, 176, 178, 181 и 188; определяющую комплементарность область 2 (CDR2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 129, 131-133, 135, 137, 139, 143, 160, 164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 177, 179, 182, 184, 185 и 189; и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 130, 136, 140, 144-158, 161, 165, 170, 175, 180, 183, 186, 187 и 190.

43. Выделенный полипептид, который связывается по меньшей мере с рецептором смерти 5 (DR5) и содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 92-124.

44. Выделенный полипептид, который связывается по меньшей мере с рецептором смерти 5 (DR5), отличающийся тем, что выделенный полипептид не распознается одним или более человеческих аутоантител к VH (HAVH).

45. Применение полипептида по любому одному из пп. 1-44 для лечения новообразований.

46. Применение полипептида по любому одному из пп. 1-44 для модуляции иммунных клеток для усиления разрушения опухоли.