

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

(21)(22) Заявка: 2012120864/10, 21.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.10.2009 US 61/253,953

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2013 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/053591 (21.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/050188 (28.04.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ГАНЕЗАН Раджжумар (US),
КИРХХОФЕР Дэниэль (US),
МОРАН Пол М. (US),
ЧЖАН Иннань (US)**(54) **АНТИТЕЛА ПРОТИВ ГЕПСИНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело против гепсина, где одновалентная форма антитела связывается с гепсином человека с аффинностью, меньшей или равной 10 нМ или лучшей, где одновалентная форма антитела связывается с гепсином мыши с аффинностью, меньшей или равной 330 нМ, и где антитело связывается с гепсином в комплексе, содержащем гепсин и ингибитор сериновой протеазы, который связывает субсайт S1 гепсина человека.

2. Антитело по п.1, где ингибитором сериновой протеазы является 3,4-дихлоризокумарин (DCI).

3. Антитело по п.1, где антитело связывает область связывания домена Кунитца гепсина.

4. Антитело по п.1, где антитело блокирует связывание субстрата с субсайтом 2 гепсина и/или субсайтом 3 гепсина.

5. Антитело по п.1, где антитело ингибирует опосредуемую гепсином активацию стимулирующего макрофаги белка (MSP).

6. Антитело по п.1, где антитело ингибирует ламинин-зависимую миграцию клеток.

7. Антитело по п.1, где антитело содержит (a) HVR-H1, который содержит последовательность GFNFSYSYMH (SEQ ID NO:4); (b) HVR-H2, который содержит последовательность ASIYSYYGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5); и (c) HVR-H3, который содержит последовательность ARSDSWSYKSGYTKIYSKGLDY (SEQ ID NO:6).

8. Антитело по п.7, дополнительно содержащее (а) HVR-L1, который содержит последовательность RASQSVSSAVA (SEQ ID NO:1); (b) HVR-L2, который содержит последовательность SASSLYS (SEQ ID NO:2); и (с) HVR-L3, который содержит последовательность QQYYSSYYLLT (SEQ ID NO:3).

9. Антитело по п.1, где антитело содержит (а) HVR-L1, который содержит последовательность RASQSVSSAVA (SEQ ID NO:1); (b) HVR-L2, который содержит последовательность SASSLYS (SEQ ID NO:2); и (с) HVR-L3, который содержит последовательность QQYYSSYYLLT (SEQ ID NO:3).

10. Антитело по п.10, дополнительно содержащее каркасную последовательность вариабельного домена тяжелой цепи или вариабельного домена легкой цепи, показанную на фигуре 3, 4, 5 или 6.

11. Антитело по п.1, содержащее (а) последовательность VH, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10; или (b) последовательность VL, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:9; или (с) последовательность VH, как указано в (а), и последовательность VL, как указано в (b).

12. Антитело по п.11, содержащее последовательность VH SEQ ID NO:10.

13. Антитело по п.11, содержащее последовательность VL SEQ ID NO:9.

14. Антитело по п.11, содержащее последовательность VH SEQ ID NO:10 и последовательность VL SEQ ID NO:9.

15. Антитело по п.1, которое является полноразмерным IgG1-антителом.

16. Антитело по п.1, где антитело содержит консенсусную каркасную последовательность подгруппы к человека.

17. Антитело по п.1, где антитело содержит консенсусную каркасную последовательность подгруппы III тяжелой цепи человека.

18. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из предыдущих пунктов.

19. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п.18.

20. Способ получения антитела, предусматривающий культивирование клетки-хозяина по п.21 таким образом, что продуцируется антитело.

21. Способ по п.20, дополнительно предусматривающий выделение антитела из культуры клетки-хозяина.

22. Иммуноконъюгат, содержащий антитело по п.1 и цитотоксическое средство.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство.

25. Антитело по п.1, которое используется в качестве лекарственного средства.

26. Антитело по п.1, которое используется для лечения рака.

27. Антитело по п.1, которое используется для лечения иммунного нарушения.

28. Антитело по п.1, которое используется для ингибирования миграции клеток и/или для ингибирования ферментативной активности гепсина.

29. Применение антитела по п.1 для получения лекарственного средства.

30. Применение по п.29, где лекарственное средство используется для лечения рака.

31. Применение по п.29, где лекарственное средство используется для лечения иммунного нарушения.

32. Применение по п.29, где лекарственное средство используется для ингибирования миграции клеток или ингибирования ферментативной активности гепсина.

33. Способ получения антитела против сериновой протеазы, предусматривающий

отбор антитела, которое связывает сериновую протеазу, присутствующую в комплексе, содержащем (а) сериновую протеазу, и (b) ингибитор сериновой протеазы, который связывает субсайт 31.

34. Способ по п.33, где сериновой протеазой является гепсин.

35. Способ по п.33, где ингибитором сериновой протеазы является 3,4-дихлоризокумарин.

36. Способ по п.33, где ингибитор сериновой протеазы связывает каталитические аминокислотные остатки Ser195 и His57, благодаря чему гепсин инактивируется.

37. Способ по п.33, где перед отбором антитела, антитело инкубируют с сериновой протеазой и ингибитором сериновой протеазы.

38. Способ по п.34, дополнительно предусматривающий отбор антител, которые конкурируют за связывание гепсина с доменом Кунитца.

39. Способ по п.38, где доменом Кунитца является KD1.

RU 201212102 498021202 A

RU 2012120864 A