

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

(21)(22) Заявка: 2020100891, 20.06.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.06.2017 US 62/522,355

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2021 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.01.2020(86) Заявка РСТ:
US 2018/038549 (20.06.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/237037 (27.12.2018)

Адрес для переписки:

101000, Москва, ул. Мясницкая, 13, стр. 5, ООО
"Союзпатент", С.Б. Фелициной

(71) Заявитель(и):

ТЕНЕОБИО, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ТРИНКЛАЙН, Натан (US),
АЛЬДРЕД, Шелли Форс (US),
ХАРРИС, Кэтрин (US),
ВАН СХОТЕН, Вим (US)**(54) **АНТИТЕЛА К ВСМА, СОДЕРЖАЩИЕ ТОЛЬКО ТЯЖЕЛУЮ ЦЕПЬ**

(57) Формула изобретения

1. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, которое связывается с антигеном созревания В-клеток человека (ВСМА), содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

(a) CDR1 содержащую 2 или менее замен в любой из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO:1, 2 или 3; и/или

(b) CDR2 содержащую 2 или менее замен в любой из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: от 4 до 7; и/или

(c) CDR3 содержащую 2 или менее замен в любой из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: от 8 до 11.

2. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 1, отличающееся тем, что указанные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 присутствуют в каркасе человека.

3. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 1, дополнительно содержащее последовательность константной области тяжелой цепи в отсутствие последовательности CH1.

4. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по любому из пп. 1-3, содержащее:

(a) последовательность CDR1, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: от 1 до 3; и/или

(b) последовательность CDR2, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: от 4 до 7; и/или

(с) последовательность CDR3, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: от 8 до 11.

5. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 4, содержащее

(а) последовательность CDR1, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: от 1 до 3; и

(b) последовательность CDR2, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: от 4 до 7; и

(с) последовательность CDR3, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: от 8 до 11.

6. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 5, содержащее

(i) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 1, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 4 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 8; или

(ii) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 2, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 5 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 9; или

(iii) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 2, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 6 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 10; или

(iv) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 3, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 7 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 11.

7. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по любому из пп. 1-3, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с любой из последовательностей SEQ ID NO: от 12 до 15.

8. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 7, содержащее последовательность вариабельной области тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: от 12 до 15.

9. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, связывающееся с антигеном созревания В-клеток человека (BCMA), содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий

(а) последовательность CDR1 формулы (SEQ ID NO: 20):

G F T F X1 X2 X3 A,

где

X1 представляет собой S или T;

X2 представляет собой S или N;

X3 представляет собой H или Y, или

(b) последовательность CDR2 формулы (SEQ ID NO: 21):

I S G X4 G X5 X6 X7,

где

X4 представляет собой S или N;

X5 представляет собой D или R;

X6 представляет собой T, F или Y; или

X7 представляет собой T или I;

(с) последовательность CDR3, выбранную из группы, состоящей из AKDGGETLVDS (SEQ ID NO: 8), AKDEDGGSLLGY (SEQ ID NO: 9), AKDEDGGSLLGH (SEQ ID NO: 10), и AKEGTGANSSLADY (SEQ ID NO: 11).

10. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, связывающееся с антигеном созревания В-клеток человека (BCMA), содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 в каркасе VH человека, причем последовательности CDR представляют собой последовательности, имеющие 2 или менее аминокислотных замены в последовательности CDR, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-11.

11. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 10, содержащее вариабельную

область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 в каркасе VH человека, причем последовательности CDR выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-11.

12. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, которое связывается с антигеном созревания В-клеток человека (BCMA), содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую

(i) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 1, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 4 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 8; или

(ii) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 2, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 5 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 9; или

(iii) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 2, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 6 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 10; или

(iv) последовательность CDR1 SEQ ID NO: 3, последовательность CDR2 SEQ ID NO: 7 и последовательность CDR3 SEQ ID NO: 11,

в каркасе VH человека.

13. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по любому из пп. 1-12, которое является мультиспецифичным.

14. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 13, которое является биспецифичным.

15. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 14, которое имеет аффинность связывания с двумя различными белками BCMA.

16. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 14, которое имеет аффинность связывания с двумя разными эпитопами одного и того же белка BCMA.

17. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 13, которое имеет аффинность связывания с эффекторной клеткой.

18. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 13, которое имеет аффинность связывания с Т-клеточным антигеном.

19. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по п. 18, которое имеет аффинность связывания с CD3.

20. Антитело, содержащее только тяжелую цепь, по любому из пп. 1-19, которое имеет формат CAR-T.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело, содержащее только тяжелую цепь, по любому из пп. 1-20.

22. Способ лечения В-клеточного расстройства, характеризующегося экспрессией BCMA, включающий введение субъекту с указанным расстройством антитела по любому из пп. 1-20 или фармацевтической композиции по п. 22.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что В-клеточное расстройство представляет собой множественную миелому.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что В-клеточное расстройство представляет собой системную красную волчанку.

25. Полинуклеотид, кодирующий антитело по любому из пп. 1-20.

26. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 25.

27. Клетка, содержащая вектор по п. 26.

28. Способ получения антитела по любому из пп. 1-22, включающий в себя выращивание клетки по п. 27 в условиях, допускающих экспрессию белка, и выделение антитела из клетки.

29. Способ получения антитела по любому из пп. 1-20, включающий в себя иммунизацию животного UniRat с помощью BCMA и идентификацию связывающих BCMA последовательностей тяжелых цепей.