



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019127550, 21.02.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
03.03.2017 US 62/466,918

(43) Дата публикации заявки: 05.04.2021 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 03.10.2019(86) Заявка РСТ:  
IV 2018/051067 (21.02.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/158658 (07.09.2018)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**РИНАТ НЬЮРОСАЙЕНС КОРП. (US)**

(72) Автор(ы):

**БАКТРАУТ, Саманта Лиза (US),  
ЧАПАРРО РИГГЕРС, Хавьер Фернандо  
(US),  
ПАСКУА, Эдвард Деррик (US),  
СМИТ, Бевин Мари Брэди (US)****(54) АНТИ-GITR АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ****(57) Формула изобретения**

1. Выделенное антитело, которое специфически связывается с GITR (белком семейства глюкокортикоид-индуцированных рецепторов фактора некроза опухоли) и содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую определяющую комплементарность область 1 VH (CDR1), CDR2 VH и CDR3 VH из VH с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 112; и/или

переменную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из VL с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 или 111.

2. Выделенное антитело по п.1, где антитело содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24, 25, 26, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 115, 116, 117, 63, 64 или 65, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, 28, 44, 45, 66 или 67, и CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, 46 или 68; и/или CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21, 30, 36, 42, 113 или 31, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22, 37, 43, 114 или 61, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, 38 или 62.

3. Выделенное антитело по п.1, где антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 112, или ее

вариант с одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами в остатках, которые не находятся в пределах CDR.

4. Выделенное антитело по п.3, где антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 или 111, или ее вариант с одной или несколькими заменами аминокислот в аминокислотах, которые выходят за пределы CDR.

5. Выделенное антитело по п.1, где антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 112, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 или 111.

6. Выделенное антитело, которое специфически связывается с GITR (белком семейства глюкокортикоид–индуцированных рецепторов фактора некроза опухоли) и содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую определяющую комплементарность область 1 VH (CDR1), CDR2 VH и CDR3 VH из VH с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:16, 18, 20, 121 и 123; и/или

переменную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из VL с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:15, 17, 19, 120 и 122.

7. Выделенное антитело по п.6, где антитело содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, 51, 52, 56, или 57, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:53, 54, 58, или 59, и CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55, 60 или 124; и/или CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49.

8. Выделенное антитело, которое специфически связывается с GITR (белком семейства глюкокортикоид–индуцированных рецепторов фактора некроза опухоли) и содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую определяющую комплементарность область 1 VH (CDR1), CDR2 VH и CDR3 VH из VH с аминокислотной последовательностью выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:70 и 72; и/или

переменную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из VL с аминокислотной последовательностью выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:69 и 71.

9. Выделенное антитело по п.7, где антитело содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32, 76, 77, 84, 85 или 86, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:78 или 79, и CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80 или 87; и/или CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73 или 81, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74 или 82, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75 или 83.

10. Выделенное антитело по любому из пп.1–9, где антитело содержит константную область.

11. Выделенное антитело по любому из пп.1–10, где антитело имеет изотип, который выбран из группы, состоящей из IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>2Δa</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>4Δb</sub>, IgG<sub>4Δc</sub>, IgG<sub>4</sub> S228P, IgG<sub>4Δb</sub> S228P и IgG<sub>4Δc</sub> S228P.

12. Выделенное антитело, которое специфически связывается с GITR и конкурирует за связывание с GITR с антителом по любому одному из пп.1–2 и 6–9 и/или связывается с эпитопом, который является тем же эпитопом или перекрывается с эпитопом на GITR,

распознаваемым, антителом по любому из пп.1–2 и 6–9.

13. Выделенное антитело против GITR, где антитело содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39, 40, или 41, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44 или 45, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38.

14. Выделенное антитело по любому из пп.1–13, где антитело способствует истощению Treg и активирует эффекторные T–клетки, как измеряют *in vivo* с использованием модель сингенной опухоли в клетках CT26.

15. Выделенное антитело по любому из пп.1–14, где антитело повышает высвобождение воспалительных цитокинов IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  из T–клеток.

16. Выделенное антитело по любому из пп.1–15, где антитело усиливает противоопухолевый иммунный ответ.

17. Выделенное антитело по любому из пп.1–7 и 13, где антитело связывается с GITR человека.

18. Выделенная клеточная линия, которая продуцирует антитело по любому из пп.1–2 и 6–9.

19. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитела по любому из пп.1–2 и 6–9.

20. Рекомбинантный вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п.19.

21. Клетка–хозяин, содержащая вектор экспрессии по п.20.

22. Гибридома, способная продуцировать антитело по любому из пп.1–2 и 6–9.

23. Способ получения анти-GITR антитело, включающий: культивирование клеточной линии, которая рекомбинантно продуцирует антитело по любому из пп.1–2 и 5–9 в условиях, при которых продуцируется антитело; и выделение антитела.

24. Способ получения анти-GITR антитело, включающий культивирование клеточной линии, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, в условиях, при которых продуцируется антитело; и выделение антитела.

25. Способ по п.24, в котором тяжелые и легкие цепи антитела кодируют в отдельных векторах.

26. Способ по п.24, в котором тяжелые и легкие цепи антитела кодируют в одном и том же векторе.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп.1–2 и 5–9, и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Набор для лечения злокачественной опухоли, содержащей фармацевтическую композицию по п.27.

29. Способ лечения злокачественной опухоли у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества анти-GITR антитела по любому из пп.1–2 и 5 так, что происходит улучшение одного или нескольких симптомов, связанных со злокачественной опухолью.

30. Способ по п.29, в котором злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из связанной с B–клетками злокачественной опухоли, рака желудка, рака тонкой кишки, саркомы, рака головы и шеи, рака тимуса, эпителиального рака, рака слюнных желез, рака печени, рака желчных путей, нейроэндокринных опухолей, рака желудка, рака щитовидной железы, рака легких, мезотелиомы, рака яичников, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака пищевода, рака поджелудочной

железы, глиомы, рака почек, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака матки, рака вульвы, рака пениса, рака яичек, рака ануса, хориокарциномы, рака толстой кишки, рака ротовой полости, рака кожи, карциномы из клеток Меркеля, глиобластомы, рака головного мозга, рака кости, рака глаза и меланомы.

31. Способ по п.29 или 30, в котором злокачественная опухоль является рецидивирующей или рефракторной.

32. Способ по любому из пп.29–31, в котором злокачественная опухоль представляет собой локально-распространенную или метастатическую меланому, сквамозноклеточный рак головы и шеи (SCHNC), рак яичников, рак почки, рак желудка или рак легких.

33. Способ по любому из пп.29–32, который дополнительно включает введение эффективного количества второго терапевтического средства.

34. Способ по п.33, в котором второе терапевтическое средство представляет собой антитело, которое выбрано из группы, состоящей из анти-CTLA-4антитела, анти-4-1BBантитела, анти-PD-1антитела, анти-PD-L1антитела, анти-TIM3антитела, анти-LAG3антитела, анти-TIGITантитела, анти-OX40, IL-8 антителаантитела, анти-HVEMантитела, анти-BTLAантитела, анти-CD40антитела, анти-CD40Lантитела, анти-CD47антитела, анти-CSF1Rантитела, анти-CSF1антитела, анти-MARCO, антител анти-CXCR4антитела, анти-VEGFR1антитела, анти-VEGFR2антитела, анти-TNFR1антитела, анти-TNFR2, биспецифического антитела анти-CD3антитела, анти-CD19, анти-CD20антитела, анти-Her2антитела, анти-EGFRантитела, анти-ICOSантитела, анти-CD22антитела, анти-CD52антитела, анти-CCR4антитела, анти-CCR8антитела, анти-CD200Rантитела, анти-VISG4антитела, анти-CCR2антитела, анти-LILRb2антитела, анти-CXCR4антитела, анти-CD206антитела, анти-CD163антитела, анти-KLRG1антитела, анти-FLT3антитела, анти-B7-H4антитела, анти-B7-H3 антитела и второго анти-GITR антитела.

35. Способ по п.34, в котором второе терапевтическое средство представляет собой цитокин, TNF $\alpha$ , ингибитор PAP, онколитический вирус, ингибитор киназы, ингибитор ALK, ингибитор MEK, ингибитор IDO, ингибитор GLS1, ингибитор тирозинкиназы, терапию CAR T-клетками или T-клетками, TLR агонист или противоопухолевую вакцину.

RU 2019127550 A

RU 2019127550 A