

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

(21)(22) Заявка: 2014103498/10, 29.06.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.07.2011 US 61/504,127;

27.12.2011 JP 2011285585

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2015 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.02.2014

(86) Заявка РСТ:

US 2012/045142 (29.06.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2013/006505 (10.01.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,

ООО "Юридическая фирма Городисский и

Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ДИЛЬ Лори (US),**БЭЙТС Дженифер (US),****САЙ Тао (US)**(54) **ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ CD83 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения или профилактики аутоиммунного заболевания у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества агонистического антитела против CD83.

2. Способ по п. 1, в котором аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита, язвенного колита, болезни Вегенера, воспалительного заболевания кишечника, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), аутоиммунной тромбоцитопении, рассеянного склероза, псориаза, IgA нефропатии, IgM полиневропатий, миастении гравис, васкулита, сахарного диабета, синдрома Рейно, синдрома Шегрена и гломерулонефрита.

3. Способ по п. 1, в котором аутоиммунное заболевание связано с активацией миелоидных клеток.

4. Способ по п. 3, в котором индивидуум страдает болезнью Крона.

5. Способ по п. 3, в котором индивидуум страдает язвенным колитом.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором индивидуум является человеком.

7. Способ по любому из пп. 1-5, в котором агонистическое антитело против CD83

ингибирует высвобождение провоспалительного цитокина из зрелых дендритных клеток.

8. Способ по п. 7, в котором ингибируется высвобождение провоспалительного цитокина MCP-1 и/или IL-12p40.

9. Способ по любому из пп. 1-5, в котором агонистическое антитело против CD83 вызывает высвобождение противовоспалительного цитокина из зрелых дендритных клеток.

10. Способ по п. 9, в котором индуцируется высвобождение противовоспалительного цитокина IL-1ra.

11. Способ по любому из пп. 1-5, в котором агонистическое антитело против CD83 вызывает снижение экспрессии CD83 и/или HLA-DR на клеточной поверхности зрелых дендритных клеток.

12. Способ по любому из пп. 1-5, в котором агонистическое антитело против CD83 ингибирует активацию MAPK- и/или mTOR-сигнальных путей в зрелых дендритных клетках.

13. Способ по п. 12, в котором ингибирование активации MAPK-сигнального пути измеряется по снижению фосфорилирования белков p38 и CREB в зрелых дендритных клетках.

14. Способ по п. 12, в котором ингибирование активации mTOR-сигнального пути измеряется по снижению фосфорилирования белка mTOR в зрелых дендритных клетках.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором агонистическое антитело против CD83 является моноклональным антителом.

16. Способ по п. 15, в котором агонистическое антитело против CD83 является фрагментом антитела, выбранным из группы, состоящей из Fab-, Fab'-SH-, Fv-, scFv- и (Fab')₂-фрагментов.

17. Способ по п. 1, в котором агонистическое антитело против CD83 является гуманизированным антителом или химерным антителом.

18. Способ по п. 1, в котором агонистическое антитело против CD83 содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий (а) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO:31, (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32, и (с) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и переменный домен легкой цепи, содержащий (а) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37, (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38, и (с) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39.

19. Способ по п. 1, в котором антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30, и/или переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

20. Способ по п. 1, в котором агонистическое антитело против CD83 является антителом человека.

21. Способ по п. 1, в котором агонистическое антитело против CD83 вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно, местно, перорально, трансдермально, внутрибрюшинно, внутрь глазницы, путем имплантации, путем ингаляции, интратекально, интравентрикулярно или интраназально.

22. Промышленное изделие, содержащее агонистическое антитело против CD83 и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по применению агонистического антитела против CD83 для лечения или профилактики аутоиммунного заболевания у индивидуума.

23. Выделенное антитело против CD83, содержащее переменный домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей

гипервариабельных областей (HVR), выбранных из группы, состоящей из:

- (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31;
- (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32;
- (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33;
- (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37;
- (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38;
- (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39.

24. Выделенное антитело против CD83, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, содержащие следующие шесть HVR-последовательностей:

- (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31;
- (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32;
- (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33;
- (d) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37;
- (e) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38;
- (f) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39.

25. Антитело по п. 23 или 24, где антитело содержит (a) HVR-

H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32, и (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33.

26. Антитело по п. 25, дополнительно содержащее (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38; и (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39.

27. Антитело по п. 23 или 24, где антитело содержит (a) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37; (b) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38; и (c) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39.

28. Антитело по п. 23 или 24, где антитело является химерным антителом или гуманизированным антителом.

29. Выделенное антитело против CD83, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30, и/или вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

30. Антитело по п. 29, где антитело является химерным антителом.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 23, 24 или 29 и фармацевтически приемлемый носитель.

32. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело против CD83 по любому из пп. 23, 24 или 29.

33. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 32.

34. Вектор по п. 33, где вектор является экспрессионным вектором.

35. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 33.

36. Клетка-хозяин по п. 34, где клетка-хозяин является прокариотической или эукариотической.

37. Способ получения антитела против CD83, причем указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 35 в условиях, подходящих для экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело против CD83.

38. Способ по п. 37, дополнительно включающий выделение антитела против CD83,

производимого клеткой-хозяином.

RU 2014103498 A

A 864301410 RU