РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2013 112 345** (13) **A**

(51) МПК
C07K 16/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2013112345/10, 19.08.2011**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
20.08.2010 GB 1013989.7

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2014** Бюл. № **27**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **20.03.2013**

(86) Заявка PCT:
GB 2011/051572 (19.08.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2012/022985 (23.02.2012)

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент"

(71) Заявитель(и):
ЮНИВЕРСИТИ ОФ САУТГЕМПТОН (GB)

(72) Автор(ы):
КРЭГГ Марк (GB),
ГЛЕННИ Мартин (GB),
РОГХАНИАН Али (GB),
БИРС Стивен (GB),
ДЖОНСОН Питер (GB),
ЛИМ Шон (GB),
ФРЕНДЕУС Бйорн (SE),
ТЕЙГЕ Ингрид (SE)

(54) БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Композиция, содержащая:

(i) молекулу антитела, которая специфически связывает антиген клеточной поверхности клетки-мишени, где антитело имеет Fc-домен, способный связывать FcγRIIb; в комбинации с

(ii) агентом, который предотвращает или уменьшает связывание FcγRIIb с Fc-доменом молекулы антитела; и характеризующегося тем, что композиция предназначена для применения при лечении пациента с клетками-мишенями, имеющими повышенный уровень экспрессии FcγRIIb.

2. Применение агента, который предотвращает или уменьшает связывание между Fc-доменом молекулы антитела и FcγRIIb на клетке-мишени; где молекула антитела специфически связывает поверхностный антиген клетки-мишени; и характеризуется тем, что используется при изготовлении медикамента для применения при лечении пациента с клетками-мишенями, обладающими повышенным уровнем экспрессии FcγRIIb.

3. Способ лечения пациента, имеющего клетки-мишени, которые экспрессируют FcγRIIb, который включает введение (i) молекулы антитела, которая специфически связывает поверхностный антиген клеток-мишеней, где молекула антитела имеет Fc-домен, способный связывать FcγRIIb; в комбинации с (ii) агентом, который предотвращает или уменьшает связывание между Fc-доменом молекулы антитела и

RU 2013112345 A

RU 2013112345 A

FcγRIIb; характеризующийся тем, что пациента выбирают на основании экспрессии его клетками-мишенями повышенного уровня FcγRIIb.

4. Применение экспрессии FcγRIIb на клетках-мишенях в качестве прогностического маркера для ответа клеток-мишеней на лечение молекулой антитела, которая специфически связывает поверхностный антиген клеток-мишеней, где молекула антитела, имеющая Fc-домен, способный связывать FcγRIIb; на основании чего повышенные уровни FcγRIIb являются индикаторами снижения ли отсутствия ответа на лечение молекулами антитела.

5. Способ прогноза ответа клеток-мишеней пациента на лечение молекулой антитела, которая специфически связывает поверхностный антиген клетки-мишени, и имеет Fc-домен, способный связывать FcγRIIb; характеризующийся тем, что включает определение уровня экспрессии FcγRIIb на клетках-мишенях, на основании чего повышенные уровни FcγRIIb являются прогностическими в отношении уменьшения или отсутствия ответа на лечение молекулой антитела.

6. Композиция по п.1, где агент предотвращает или уменьшает связывание FcγRIIb, присутствующего на клетке-мишени, с Fc-доменом молекулы антитела.

7. Композиция по п.1, где молекула антитела, имеющего Fc-домен, способный связывать FcγRIIb, которая специфически связывает антиген клеточной поверхности клетки-мишени, способна интернализоваться в клетку-мишень FcγRIIb-зависимым образом.

8. Композиция по п.1, где предотвращает или уменьшает связывание FcγRIIb с Fc-доменом молекулы антитела, дополнительно предотвращает или уменьшает интернализацию молекулы антитела в клетку-мишень.

9. Композиция по п.1, где клетка-мишень является клеткой злокачественного новообразования.

10. Композиция по п.1, где клетка-мишень является В-клеткой.

11. Композиция по п.1, где пациент, подвергаемый лечению, является пациентом со злокачественным новообразованием, а лечение является лечением злокачественного новообразования.

12. Композиция по п.9, где злокачественное новообразование выбирают из неходжкинской лимфомы, такой как фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны или хронический лимфоцитарный лейкоз.

13. Композиция по п.1, где агент является любым из числа полипептида; антикалина; пептида; антитела; химерного антитела; одноцепочечного антитела; аптамера; дарпина; фрагмента антитела Fab, $F(ab')_2$, Fv, ScFv или dAb; малой молекулы; естественного продукта; аффитела; пептидомиметика; нуклеиновой кислоты; молекулы пептиднуклеиновой кислоты; липида; углевода; белка, основанного на модульном каркасе, включая белки с анкириновыми повторами, белки с повторами армадилло, лейцинбогатые белки, белки с повторами тетрариопептида или сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARPins).

14. Композиция по п.1, где агент является одной или несколькими молекулами антител, которые специфически связывают FcγRIIb.

15. Композиция по п.14, где одна или несколько молекул антител не имеют домена, способного рекрутировать эффекторную клетку.

16. Композиция по п.15, где одна или несколько молекул антитела являются молекулами моноклонального антитела.

17. Композиция по п.1, где агент содержит вариабельный участок тяжелой цепи (VH), содержащий следующие CDR:

(i) SEQ ID NO:29 и SEQ ID NO:30 и SEQ ID NO:31; или

RU 2013112345 A

RU 2013112345 A

(ii) SEQ ID NO:35 и SEQ ID NO:36 и SEQ ID NO:37; или
(iii) SEQ ID NO:41 и SEQ ID NO:42 и SEQ ID NO:43; или
(iv) SEQ ID NO:47 и SEQ ID NO:48 и SEQ ID NO:49; или
(v) SEQ ID NO:53 и SEQ ID NO:54 и SEQ ID NO:55; или
(vi) SEQ ID NO:59 и SEQ ID NO:60 и SEQ ID NO:61; или
(vii) SEQ ID NO:65 и SEQ ID NO:66 и SEQ ID NO:67; или
(viii) SEQ ID NO:71 и SEQ ID NO:72 и SEQ ID NO:73; или
(ix) SEQ ID NO:77 и SEQ ID NO:78 и SEQ ID NO:79; или
(x) SEQ ID NO:83 и SEQ ID NO:84 и SEQ ID NO:85; или
(xi) SEQ ID NO:89 и SEQ ID NO:90 и SEQ ID N0:91; или
(xii) SEQ ID NO:95 и SEQ ID NO:96 и SEQ ID NO:97; или
(xiii) SEQ ID NO:101 и SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103.

18. Композиция по п.1, где агент содержит вариабельный участок легкой цепи (VL), содержащий следующие CDR:
(i) SEQ ID NO:32 и SEQ ID NO:33 и SEQ ID NO:34; или
(ii) SEQ ID NO:38 и SEQ ID NO:39 и SEQ ID NO:40; или
(iii) SEQ ID NO:44 и SEQ ID NO:45 и SEQ ID NO:46; или
(iv) SEQ ID NO:50 и SEQ ID NO:51 и SEQ ID NO:52; или
(v) SEQ ID NO:56 и SEQ ID NO:57 и SEQ ID NO:58; или
(vi) SEQ ID NO:62 и SEQ ID NO:63 и SEQ ID NO:64; или
(vii) SEQ ID NO:68 и SEQ ID NO:69 и SEQ ID NO:70; или
(viii) SEQ ID NO:74 и SEQ ID NO:75 и SEQ ID NO:76; или
(ix) SEQ ID NO:80 и SEQ ID NO:81 и SEQ ID NO:82; или
(x) SEQ ID NO:86 и SEQ ID NO:87 и SEQ ID NO:88; или
(xi) SEQ ID NO:92 и SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94; или
(xii) SEQ ID NO:98 и SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100; или
(xiii) SEQ ID NO:104 и SEQ ID NO:105 и SEQ ID NO:106.

19. Композиция по п.1, где агент содержит аминокислотную последовательность вариабельного участка тяжелой цепи (VH), выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:4; SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6; SEQ ID NO:7; SEQ ID NO:8; SEQ ID NO:9; SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:13; SEQ ID NO:14; и SEQ ID NO:15.

20. Композиция по п.1, где агент содержит аминокислотную последовательность вариабельного участка легкой цепи (VL), выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:16; SEQ ID NO:17; SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:19; SEQ ID NO:20; SEQ ID NO:21; SEQ ID NO:22; SEQ ID NO:23; SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:25; SEQ ID NO:26; SEQ ID NO:27; и SEQ ID NO:28.

21. Композиция по п.1, где агент содержит следующие аминокислотные последовательности CDR:
(i) SEQ ID NO:29 и SEQ ID NO:30 и SEQ ID NO:31 и SEQ ID NO:32 и SEQ ID NO:33 и SEQ ID NO:34; или
(ii) SEQ ID NO:35 и SEQ ID NO:36 и SEQ ID NO:37 и SEQ ID NO:38 и SEQ ID NO:39 и SEQ ID NO:40; или
(iii) SEQ ID NO:41 и SEQ ID NO:42 и SEQ ID NO:43 и SEQ ID NO:44 и SEQ ID NO:45 и SEQ ID NO:46; или
(iv) SEQ ID NO:47 и SEQ ID NO:48 и SEQ ID NO:49 и SEQ ID NO:50 и SEQ ID NO:51 и SEQ ID NO:52; или
(v) SEQ ID NO:53 и SEQ ID NO:54 и SEQ ID NO:55 и SEQ ID NO:56 и SEQ ID NO:57 и SEQ ID NO:58; или
(vi) SEQ ID NO:59 и SEQ ID NO:60 и SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62 и SEQ ID NO:63 и

RU 2013112345 A
RU 2013112345 A

SEQ ID NO:64; или

(vii) SEQ ID NO:65 и SEQ ID NO:66 и SEQ ID NO:67 и SEQ ID NO:68 и SEQ ID NO:69 и SEQ ID NO:70; или

(viii) SEQ ID NO:71 и SEQ ID NO:72 и SEQ ID NO:73 и SEQ ID NO:74 и SEQ ID NO:75 и SEQ ID NO:76; или

(ix) SEQ ID NO:77 и SEQ ID NO:78 и SEQ ID NO:79 и SEQ ID NO:80 и SEQ ID NO:81 и SEQ ID NO:82; или

(x) SEQ ID NO:83 и SEQ ID NO:84 и SEQ ID NO:85 и SEQ ID NO:86 и SEQ ID NO:87 и SEQ ID NO:88; или

(xi) SEQ ID NO:89 и SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91 и SEQ ID NO:92 и SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94; или

(xii) SEQ ID NO:95 и SEQ ID NO:96 и SEQ ID NO:97 и SEQ ID NO:98 и SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100; или

(xiii) SEQ ID NO:101 и SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103 и SEQ ID NO:104 и SEQ ID NO:105 и SEQ ID NO:106.

22. Композиция по п.1, где агент содержит следующие аминокислотные последовательности CDR:

(i) SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:16; или

(ii) SEQ IS NO:4 и SEQ ID NO:17; или

(iii) SEQ IS NO:5 и SEQ ID NO:18; или

(iv) SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:19; или

(v) SEQ ID NO:7 и SEQ ID NO:20; или

(vi) SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:21; или

(vii) SEQ ID NO:9 и SEQ ID NO:22; или

(viii) SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:23; или

(ix) SEQ ID NO:11 и SEQ ID NO:24; или

(x) SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:25; или

(xi) SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:26; или

(xii) SEQ ID NO:14 и SEQ ID NO:27; или

(xiii) SEQ ID NO:15 и SEQ ID NO:28.

23. Композиция по п.1, где агент способен конкурировать с агентами, определенными по пп.17-22, при предотвращении или уменьшении связывания FcγRIIb с доменом Fc молекулы антитела.

24. Композиция по п.1, где агент предотвращает или уменьшает передачу сигналов через FcγRIIb.

25. Композиция по п.1, где агент предотвращает или уменьшает интернализацию молекулы антитела клеткой-мишенью.

26. Композиция по п.1, где антиген клеточной поверхности выбирают из CD19, CD20 или CD40.

27. Композиция по п.1, где молекула антитела, специфически связывающая антиген клеточной поверхности, является антителом к CD20.

28. Композиция по п.27, где антитело CD20 является антителом CD20 I типа.

29. Композиция по п.1, где антиген клеточной поверхности является CD20, а молекула антитела, специфически связывающая антиген клеточной поверхности, является антителом I типа.

30. Композиция по п.1, где повышенная экспрессия FcγRIIb на клетках-мишенях определяется относительно контроля, и предпочтительно контроль является нормальным уровнем экспрессии FcγRIIb в клетках того же типа, что и клетки-мишени.

RU 2013112345 A

RU 2013112345 A