

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

(21)(22) Заявка: 2016148616, 10.06.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.06.2014 US 62/010,637

(43) Дата публикации заявки: 18.07.2018 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.01.2017(86) Заявка РСТ:
US 2015/035111 (10.06.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/191715 (17.12.2015)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ПОЛСОН Эндрю Дж. (US),
МАО Вэйгуан (US),
ФАЙРСТЕЙН Рон (US)**(54) **АНТИ-LGR5 АНТИТЕЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело, связывающееся с LgR5, причем указанное антитело содержит:

а) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; или

б) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17.

2. Антитело по п. 1, содержащее:

а) (i) VH-последовательность, обладающую по мере 95% идентичностью с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 6; (ii) VL-последовательность, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5; или (iii) VH-последовательность, как в (i), и VL-последовательность, как в (ii); или

b) (i) VH-последовательность, обладающую по мере 95% идентичностью с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8; (ii) VL-последовательность, обладающую по мере 95% идентичностью с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7; или (iii) VH-последовательность, как в (i), и VL-последовательность, как в (ii).

3. Антитело по п. 1 или 2, содержащее VH-последовательность SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 8.

4. Антитело по любому из предшествующих пунктов, содержащее VL-последовательность SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 9.

5. Антитело, содержащее VH-последовательность SEQ ID NO: 6 и VL-последовательность SEQ ID NO: 5.

6. Антитело, содержащее VH-последовательность SEQ ID NO: 8 и VL-последовательность SEQ ID NO: 7.

7. Антитело по любому из предшествующих пунктов, являющееся моноклональным антителом.

8. Антитело по п. 7, которое является мышинным, кроличьим, человеческим, гуманизированным или химерным антителом.

9. Антитело по любому из пп.1-8, которое представляет собой IgG, выбранный из IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3 и IgG4.

10. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из предшествующих пунктов.

11. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 10.

12. Способ получения антитела, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 11, сопровождающееся продуцированием антитела.

13. Иммуноконъюгат, содержащий антитело по любому из пп. 1-9 и цитотоксический агент.

14. Фармацевтический состав, содержащий иммуноконъюгат по п. 13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Антитело по любому из пп. 1-9, конъюгированное с меткой.

16. Антитело по п. 15, отличающееся тем, что метка представляет собой излучатель позитронов.

17. Антитело по п. 16, отличающееся тем, что излучатель позитронов представляет собой ^{89}Zr .

18. Способ обнаружения человеческого LgR5 в биологическом образце, включающий приведение в контакт биологического образца с анти-LgR5 антителом по любому из пп. 1-9 и 15-17 в условиях, допускающих связывание анти-LgR5 антитела с человеческим LgR5, и определение того, образован ли комплекс между анти-LgR5 антителом и человеческим LgR5 в биологическом образце.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что анти-LgR5 антитело представляет собой антитело по п. 4 или 5.

20. Способ по п. 18 или 19, отличающийся тем, что биологический образец представляет собой образец рака ободочной кишки, образец колоректального рака, образец рака тонкой кишки, образец рака эндометрия, образец рака поджелудочной железы или образец рака яичника.

21. Способ обнаружения LgR5-положительного рака, включающий (i) введение меченого анти-LgR5 антитела субъекту с LgR5-положительным раком или подозрением на него, причем меченое анти-LgR5 антитело содержит анти-LgR5 антитело по любому из пп. 1-9, и (ii) обнаружение меченого анти-LgR5 антитела у субъекта, причем обнаружение меченого анти-LgR5 антитела указывает на LgR5-положительный рак у субъекта.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что меченое анти-LgR5 антитело представляет собой антитело по п. 4 или 5, которое является меченым.

23. Способ по п. 21 или 22, отличающийся тем, что меченое анти-LgR5 антитело содержит анти-LgR5 антитело, конъюгированное с излучателем позитронов.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что излучатель позитронов представляет собой ^{89}Zr .

25. Способ идентификации пациента, страдающего раком, как имеющего LgR5-положительный рак, включающий приведение в контакт образца рака полученного от пациента с анти-LgR5 антителом по любому из пп. 1-9 и 15-17 в условиях, допускающих связывание анти-LgR5 антитела с человеческим LgR5, и определение того, образован ли комплекс между анти-LgR5 антителом и человеческим LgR5 в образце рака.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что пациент, страдающий раком, идентифицируется как имеющий LgR5-положительный рак, если в образце рака обнаруживается комплекс между анти-LgR5 антителом и человеческим LgR5.

27. Способ выбора пациента, страдающего раком для лечения иммуноконъюгатом, содержащим анти-LgR5 антитело, включающий определение уровня экспрессии LgR5 в образце рака от пациента с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ), причем повышенный уровень экспрессии LgR5 указывает на то, что пациент, страдающий раком, скорее всего, будет иметь положительный эффект от лечения иммуноконъюгатом, содержащим анти-LgR5 антитело.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что повышенный уровень экспрессии LgR5 представляет собой окрашивание с помощью ИГХ 2+ или 3+.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что повышенный уровень экспрессии LgR5 представляет собой окрашивание с помощью ИГХ 3+.

30. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что ИГХ осуществляют с использованием антитела по любому из пп. 1-9 и 15-17.

31. Способ выбора пациента, страдающего раком для лечения иммуноконъюгатом, содержащим анти-LgR5 антитело, включающий приведение в контакт образца рака, полученного от пациента, с анти-LgR5 антителом по любому из пп. 1-9 и 15-17 в условиях, допускающих связывание анти-LgR5 антитела с человеческим LgR5, и определение того, образован ли комплекс между анти-LgR5 антителом и человеческим LgR5 в образце рака.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что пациент, страдающий раком, выбирается, если в образце рака обнаруживается комплекс между анти-LgR5 антителом и человеческим LgR5.

33. Способ лечения пациента, страдающего раком, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества иммуноконъюгата, содержащего анти-LgR5 антитело, причем образец рака у пациента определен, как характеризующийся повышенным уровнем экспрессии LgR5 с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ).

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что повышенный уровень экспрессии LgR5 представляет собой окрашивание с помощью ИГХ 2+ или 3+.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что повышенный уровень экспрессии LgR5 представляет собой окрашивание с помощью ИГХ 3+.

36. Способ по любому из пп. 33-35, отличающийся тем, что ИГХ осуществляют с использованием антитела по любому из пп. 1-9 и 15-17.

37. Способ по любому из пп. 27-36, отличающийся тем, что иммуноконъюгат содержит анти-LgR5 антитело, содержащее:

а) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и HVR-H3,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; или

b) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72; или

c) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80, HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78; или

d) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86, HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что анти-LgR5 антитело содержит:

a) VH-последовательность SEQ ID NO: 33 и VL-последовательность SEQ ID NO: 32; или

b) VH-последовательность SEQ ID NO: 51 и VL-последовательность SEQ ID NO: 50.

39. Способ по любому из пп. 27-38, отличающийся тем, что иммуноконъюгат содержит анти-LgR5 антитело, конъюгированное с цитотоксическим агентом.

40. Способ по любому из пп. 25-39, отличающийся тем, что образец рака представляет собой образец рака ободочной кишки, образец колоректального рака, образец рака тонкой кишки, образец рака эндометрия, образец рака поджелудочной железы или образец рака яичника.