

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

(21)(22) Заявка: 2018107802, 22.08.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.08.2015 CN 201510519214.4

(43) Дата публикации заявки: 23.09.2019 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 21.03.2018(86) Заявка РСТ:  
CN 2016/096292 (22.08.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/032293 (02.03.2017)Адрес для переписки:  
191002, Санкт-Петербург, а/я 5

(71) Заявитель(и):

**КАРСГЕН ТЕРАПЬЮТИКС, ЛТД (CN)**

(72) Автор(ы):

**ВАН Хуамао (CN),  
СУН Бо (CN),  
ВАН Пен (CN)**(54) **ПОЛНОСТЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К МЕЗОТЕЛИНУ И ИММУННЫЕ  
ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА МЕЗОТЕЛИН**

## (57) Формула изобретения

1. Полностью человеческое антитело, которое специфически связывается с мезотелином, выбранное из группы, состоящей из:

(а) антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, имеющую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56,

(b) антитела, содержащего вариабельную область легкой цепи, имеющую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53,

(с) антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи указанного антитела (а) и вариабельную область легкой цепи указанного антитела (b),

(d) антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, имеющую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, CDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62,

(е) антитела, содержащего вариабельную область легкой цепи, имеющую CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, CDR3 с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO: 59,

(f) антитела, содержащего переменную область тяжелой цепи указанного антитела (d) и переменную область легкой цепи антитела (e),

(g) антитела, которое распознает ту же антигенную детерминанту, которую распознает любое из антител (a) - (f).

2. Полностью человеческое антитело по п. 1, содержащее переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи представлена в положениях с 1 по 123 SEQ ID NO: 6, и аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи представлена в положениях с 139 по 254 SEQ ID NO: 6, или

содержащее переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи представлена в положениях с 1 по 124 SEQ ID NO: 8, и аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи представлена в положениях с 140 по 247 SEQ ID NO: 8.

3. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по п. 1 или 2.

4. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 3.

5. Клетка-хозяин, содержащая вектор экспрессии по п. 4 или включающая нуклеиновую кислоту по п. 3, интегрированную в геном.

6. Применение антитела по п. 1 или 2 для получения лекарственного средства направленного действия, конъюгата антитела с лекарственным средством или многофункционального антитела, специфически нацеленного на опухолевые клетки, экспрессирующие мезотелин, или

для получения средства для диагностики опухоли, экспрессирующей мезотелин, или для получения иммунных клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором.

7. Химерный антигенный рецептор, содержащий последовательно связанные антитело по п. 1 или 2, трансмембранную область и внутриклеточную сигнальную область.

8. Химерный антигенный рецептор по п. 7, где внутриклеточная сигнальная область выбрана из группы, состоящей из последовательностей внутриклеточных сигнальных областей CD3 $\zeta$ , Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ , CD27, CD28, CD137, CD134, MyD88, CD40 или их комбинации.

9. Химерный антигенный рецептор по п. 7, где трансмембранная область содержит трансмембранную область CD8 или CD28.

10. Химерный антигенный рецептор по п. 7, содержащий следующие последовательно связанные антитело, трансмембранную область и внутриклеточную сигнальную область:

антитело по п. 1 или п. 2, CD8 и CD3 $\zeta$ , антитело по п. 1 или 2, CD8, CD137 и CD3 $\zeta$ ,

антитело по п. 1 или 2, трансмембранную область молекулы CD28, внутриклеточную сигнальную область молекулы CD28 и CD3 $\zeta$ , или

антитело по п. 1 или 2, трансмембранную область молекулы CD28, внутриклеточную сигнальную область молекулы CD28, CD137 и CD3 $\zeta$ .

11. Химерный антигенный рецептор по п. 7, где антитело представляет собой одноцепочечное антитело или доменное антитело.

12. Химерный антигенный рецептор по п. 7, имеющий:

SEQ ID NO: 41 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 353,

SEQ ID NO: 42 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 454,

SEQ ID NO: 43 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 498,

SEQ ID NO: 44 или аминокислотную последовательность, представленную в ее

положениях с 22 по 501,

SEQ ID NO: 45 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 543,

SEQ ID NO: 46 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 346,

SEQ ID NO: 47 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 447,

SEQ ID NO: 48 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 491,

SEQ ID NO: 49 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 494, или

SEQ ID NO: 50 или аминокислотную последовательность, представленную в ее положениях с 22 по 536.

13. Нуклеиновая кислота, кодирующая химерный антигенный рецептор по любому из пп. 7-12.

14. Нуклеиновая кислота по п. 13, имеющая:

SEQ ID NO: 31 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1468,

SEQ ID NO: 32 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1771,

SEQ ID NO: 33 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1903,

SEQ ID NO: 34 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1912,

SEQ ID NO: 35 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 2038,

SEQ ID NO: 36 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1447,

SEQ ID NO: 37 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1750,

SEQ ID NO: 38 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1882,

SEQ ID NO: 39 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 1891,

SEQ ID NO: 40 или нуклеотидную последовательность, указанную в ее положениях с 473 по 2017.

15. Вектор экспрессии, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 13.

16. Вирус, содержащий вектор по п. 15.

17. Применение химерного антигенного рецептора по любому из пп. 7-12, или нуклеиновой кислоты по п. 13, или вектора экспрессии по п. 15, или вируса по п. 16 для получения генетически модифицированных иммунных клеток, нацеленных на опухолевые клетки, экспрессирующие мезотелин.

18. Применение химерного антигенного рецептора по п. 17, где опухоль, экспрессирующая мезотелин, включает рак поджелудочной железы, рак яичников и мезотелиому тимуса.

19. Генетически модифицированная иммунная клетка, трансдуцированная нуклеиновой кислотой по п. 13, или вектором экспрессии по п. 15, или вирусом по п. 16, или

экспрессирующая химерный антигенный рецептор по любому из пп. 7-12 на своей поверхности.

20. Иммунная клетка по п. 19, дополнительно содержащая кодирующую последовательность для экзогенного цитокина, при этом цитокин предпочтительно включает IL-12, IL-15 или IL-21.

21. Иммунная клетка по п. 19, дополнительно экспрессирующая другой химерный антигенный рецептор, который не содержит CD3 $\zeta$ , но содержит внутриклеточный сигнальный домен CD28, внутриклеточный сигнальный домен CD137 или их комбинацию.

22. Иммунная клетка по п. 19, дополнительно экспрессирующая хемокиновый рецептор, при этом хемокиновый рецептор предпочтительно включает CCR2.

23. Иммунная клетка по п. 19, дополнительно экспрессирующая миРНК, которая может снижать экспрессию PD-1, или белок, блокирующий PD-L1.

24. Иммунная клетка по п. 19, дополнительно экспрессирующая предохранитель, и предпочтительно предохранитель включает индуцируемую каспазу-9, усеченный EGFR или RQR8.

25. Иммунная клетка по п. 19, включающая Т-лимфоцит, естественную клетку-киллер (NK) или естественный киллерный Т-лимфоцит (NKT).

26. Применение генетически модифицированной иммунной клетки по любому из пп. 19-25 для получения лекарственного средства, ингибирующего опухоль, при этом опухоль представляет собой опухоль, экспрессирующую мезотелин.

27. Многофункциональный иммуноконъюгат, содержащий: антитело по п. 1 или 2, и связанную с ним функциональную молекулу, выбранную из молекулы, которая нацелена на маркер поверхности опухоли, молекулы, подавляющей опухоль, молекулы, которая нацелена на маркер поверхности иммунной клетки, или детектируемой метки.

28. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 27, где молекула, которая нацелена на маркер поверхности опухоли, представляет собой антитело или лиганд, который связывается с маркером поверхности опухоли, или

молекула, подавляющая опухоль, представляет собой противоопухолевый цитокин или противоопухолевый токсин, и предпочтительно цитокин включает IL-12, IL-15, IFN-бета, TNF-альфа.

29. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 27, где детектируемая метка включает флуоресцентную метку или хромогенную метку.

30. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 28, где антитело, которое связывается с маркером поверхности опухоли, относится к антителу, которое распознает другой антиген, отличный от мезотелина, при этом другой антиген включает EGFR, EGFRvIII, мезотелин, HER2, EphA2, Her3, EpCAM, MUC1, MUC16, CEA, клаудин 18.2, рецептор фолиевой кислоты, клаудин 6, CD3, WT1, NY-ESO-1, MAGE3, ASGPR1 или CDH16.

31. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 27, где молекула, которая нацелена на маркер поверхности иммунной клетки, представляет собой антитело, которое связывается с маркером поверхности Т-клетки и образует с антителом по п. 1 или п. 2 бифункциональное антитело, активирующее Т-клетку.

32. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 31, где антитело, которое связывается с маркером поверхности Т-клетки, представляет собой антитело к CD3.

33. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 32, представляющий собой слитый полипептид и дополнительно содержащий линкерный пептид между антителом по п. 1 или 2 и связанной с ним функциональной молекулой.

34. Нуклеиновая кислота, кодирующая многофункциональный иммуноконъюгат по любому из пп. 27-33.

35. Применение многофункционального иммуноконъюгата по любому из пп. 27-33 для получения противоопухолевого средства или средства для диагностики опухолей,

которые экспрессируют мезотелин, или

для получения иммунных клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором, при этом иммунные клетки предпочтительно включают Т-лимфоцит, NK-клетку или NKT-лимфоцит.

36. Фармацевтическая композиция, включающая:

антитело по п. 1 или 2 или нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, или иммуноконъюгат по любому из пп. 27-33 или нуклеиновую кислоту, кодирующую конъюгат, или

химерный антигенный рецептор по любому из пп. 7-12 или нуклеиновую кислоту, кодирующую химерный антигенный рецептор, или

генетически модифицированную иммунную клетку по любому из пп. 19-25.

37. Антитело, способное конкурировать за связывание с мезотелином с антителом по п. 1 или п. 2.

38. Антитело, способное связываться с эпитопом мезотелина, представленным в SEQ ID NO: 66, при этом антитело предпочтительно может связываться с эпитопом мезотелина, представленным в SEQ ID NO: 72.

RU 2018107802 A

RU 2018107802 A