



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014101669/10, 13.07.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

15.07.2011 US 61/508,403;

09.08.2011 US 61/521,547;

14.12.2011 US 61/570,629

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2015 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 17.02.2014

(86) Заявка РСТ:

US 2012/046746 (13.07.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2013/012747 (24.01.2013)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, BOX 1125,  
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

**ОНКОМЕД ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.**  
(US)

(72) Автор(ы):

**ГАРНИ Остин Л. (US),**  
**АКСЕЛЬРОД Фумико Такада (US),**  
**ХОЭЙ Тимоги Чарльз (US),**  
**ШАРТЬЕ-КУРТО Сесиль (US)**(54) **АГЕНТЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ R-СПОНДИНЫ (RSPO), И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Изолированное антитело, которое специфично связывает R-спондин 2 человека (RSPO2), содержащее: (a) CDR1 тяжелой цепи, включающий SSYAMS (SEQ ID NO: 29), CDR2 тяжелой цепи, включающий SISSGGSTYYPSVKG (SEQ ID NO: 30), и CDR3 тяжелой цепи, включающий RGGDPGVYNGDYEDAMDY (SEQ ID NO: 31); и

(b) CDR1 легкой цепи, включающий KASQDVSSAVA (SEQ ID NO: 32), CDR2 легкой цепи, включающий WASTRHT (SEQ ID NO: 33), и CDR3 легкой цепи, включающий QQHYSTP (SEQ ID NO: 34).

2. Антитело согласно п. 1, содержащее:

(a) переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 63, и переменную область легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 76;

(b) переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 63, и переменную область легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 67; или

(c) переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 27, и переменную область легкой

цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 28.

3. Антитело согласно п. 1, содержащее:

(а) переменную область тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 63 и переменную область легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 76;

(b) переменную область тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 63 и переменную область легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 67; или

(с) переменную область тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 27 и переменную область легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 28.

4. Антитело по п. 1, которое ингибирует связывание RSPO2 с по меньшей мере одним рецептором, сопряженным с G-белком, содержащим богатые лейцином повторы (LGR).

5. Изолированное антитело, которое конкурирует с антителом по любому из пп. 1-4 за специфичное связывание с RSPO2.

6. Изолированное антитело, которое специфично связывает R-спондин 1 человека (RSPO1), содержащее: (а) CDR1 тяжелой цепи, включающий TGYTMH (SEQ ID NO: 12), CDR2 тяжелой цепи, включающий GINPNNGGTTYNQNFKG (SEQ ID NO: 13), и CDR3 тяжелой цепи, включающий KEFSDGYFFAY (SEQ ID NO: 14); и

(b) CDR1 легкой цепи, включающий KASQDVEFAVA (SEQ ID NO:15), CDR2 легкой цепи, включающий WASTRHT (SEQ ID NO:16), и CDR3 легкой цепи, включающий QQHYSTPW (SEQ ID NO: 17).

7. Антитело по п. 6, содержащее:

(а) переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 55, и переменную область легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 59; или

(b) переменную область тяжелой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 10, и переменную область легкой цепи, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью SEQ ID NO: 11.

8. Антитело по п. 6, содержащее:

(а) переменную область тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 55 и переменную область легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 59; или

(b) переменную область тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 10 и переменную область легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 11.

9. Антитело по п. 6, которое ингибирует связывание RSPO1 с по меньшей мере одним рецептором, сопряженным с G-белком, содержащим богатые лейцином повторы (LGR).

10. Изолированное антитело, которое конкурирует с антителом по любому из пп. 6-9 за специфичное связывание с RSPO1.

11. Антитело по любому из пп. 1-10, которое представляет собой рекомбинантное антитело, моноклональное антитело, химерное антитело, биспецифическое антитело, гуманизированное антитело, антитело человека, антитело изотипа IgG1 или антитело изотипа IgG2.

12. Антитело по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что LGR выбран из группы, состоящей из LGR4, LGR5 и LGR6.

13. Моноклональное антитело, продуцированное линией клеток гибридомы, имеющей номер депозита в АТСС РТА-12021.

14. Моноклональное антитело, продуцированное линией клеток гибридомы, имеющей номер депозита в АТСС РТА-11970.

15. Гуманизированная форма антитела по п. 13 или 14.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-15 и

RU 2014101669 A

RU 2014101669 A

фармацевтически приемлемый носитель.

17. Клетка-хозяин, продуцирующая антитело по любому из пп. 1-15.

18. Изолированный полинуклеотид, включающий полинуклеотид, который кодирует антитело по любому из пп. 1-15.

19. Вектор, включающий полинуклеотид согласно п. 18.

20. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид согласно п. 18.

21. Клетка-хозяин, содержащая вектор согласно п. 19.

22. Применение антитела по любому из пп. 1-15 для производства лекарственного средства для ингибирования роста опухоли.

23. Применение антитела по любому из пп. 1-15 для производства лекарственного средства для ингибирования сигнального пути бета-катенина в клетке.

24. Применение антитела согласно п. 23, отличающееся тем, что клетка представляет собой клетку опухоли.

25. Применение антитела согласно п. 22 или 24, отличающееся тем, что опухоль выбрана из группы, состоящей из колоректальной опухоли, опухоли яичника, опухоли поджелудочной железы, опухоли легкого, опухоли печени, опухоли груди, опухоли почки, опухоли предстательной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта, меланомы, опухоли шейки матки, опухоли мочевого пузыря, глиобластомы и опухоли головы и шеи.

26. Применение антитела по любому из пп. 1-15 для производства лекарственного средства для лечения рака.

27. Применение антитела согласно п. 26, отличающееся тем, что рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака легких, рака печени, рака молочной железы, рака почки, рака предстательной железы, рака желудочно-кишечного тракта, меланомы, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, глиобластомы и рака головы и шеи.

28. Применение антитела согласно п. 26 или 27, отличающееся тем, что лечение рака включает введение антитела и введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.

29. Применение антитела согласно п. 28, отличающееся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

30. Применение антитела согласно п. 28, отличающееся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой второе антитело к RSPO.

31. Применение антитела согласно п. 30, отличающееся тем, что второе антитело к RSPO представляет собой антитело к RSPO3.

32. Линия клеток гибридомы, имеющая номер депозита в ATCC PTA-12021.

33. Линия клеток гибридомы, имеющая номер депозита в ATCC PTA-11970.