



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2009149462/10, 03.06.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

04.06.2007 US 60/933,072

20.09.2007 US 60/994,646

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2011 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.01.2010

(86) Заявка РСТ:

US 2008/007000 (03.06.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2008/150525 (11.12.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

СИБЕЛ Кристиан В. (US),

У Янь (US)

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ NRR Notch1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**(57) Формула изобретения**

1. Изолированное антитело против области негативной регуляции (NRR) Notch1, где указанное антитело связывает NRR Notch1 с $K_d 1 \cdot 10^{-7}$ или сильнее, и где указанное антитело в случае связывания с указанной NRR Notch1 снижает передачу сигналов Notch1.

2. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело по п.1, где указанная NRR Notch1 представляет собой NRR Notch1 человека.

3. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело по п.2, где NRR Notch1 человека представлена аминокислотами 1446-1735 последовательности SEQ ID NO: 56.

4. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело по п.1, где указанная NRR Notch1 представляет собой NRR Notch1 мыши.

5. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело по п.4, где NRR Notch1 мыши представлена аминокислотами 1446-1725 последовательности SEQ ID NO: 57.

6. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело по п.1, где указанное антитело связывает NRR Notch1 человека и NRR Notch1 мыши в каждом случае с $K_d 1 \cdot 10^{-7}$ или сильнее.

7. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело по п.1 или 6, где указанное

связывание происходит с $Kd 1 \cdot 10^{-8}$ или сильнее.

8. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело по п.1 или 6, где указанное связывание происходит с $Kd 1 \cdot 10^{-9}$ или сильнее.

9. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело, которое снижает передачу сигнала Notch1, содержащее:

(a) по меньшей мере, одну, две, три, четыре или пять последовательностей гипервариабельных областей (HVR), выбранных из группы, состоящей из:

(i) HVR-L1, содержащей последовательность A1-A11, где A1-A11 представляет собой RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 7);

(ii) HVR-L2, содержащей последовательность B1-B7, где B1-B7 представляет собой SASFLYS (SEQ ID NO: 8);

(iii) HVR-L3, содержащей последовательность C1-C9, где C1-C9 представляет собой QQSYTTPPT (SEQ ID NO: 9);

(iv) HVR-H1, содержащей последовательность D1-D10, где D1-D10 представляет собой GFTFSSYWIH (SEQ ID NO: 1);

(v) HVR-H2, содержащей последовательность E1-E18, где E1-E18 представляет собой ARINPSNGSTNYADSVKG (SEQ ID NO: 2); и

(vi) HVR-H3, содержащей последовательность F1-F14, где F1-F14 представляет собой ARGSGFRWVMDY (SEQ ID NO: 6); и

(b) по меньшей мере, один вариант HVR, где последовательность варианта HVR содержит модификацию, по меньшей мере, одного остатка в последовательности, изображенной в SEQ ID NO: 1-12.

10. Антитело по п.9, в котором вариант HVR-L3 содержит 1-4 (1, 2, 3 или 4) замены в любом сочетании в следующих положениях: C3 (S или F), C4 (Y или F), C5 (T или S) и C8 (P или A или S).

11. Антитело по п.9, в котором вариант HVR-H2 содержит 1-4 (1, 2, 3 или 4) замены в любом сочетании в следующих положениях: E6 (S или P или A); E8 (G или R); E10 (T или A или N) и E11 (N или H или Q или R).

12. Антитело по п.9, в котором модификация представляет собой замену, инсерцию или делецию.

13. Изолированное анти-NRR Notch1-антитело, которое снижает передачу сигналов Notch1, содержащее по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три или все четыре из следующих последовательностей:

(i) последовательность HVR-H1, содержащую последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) последовательность HVR-H2, содержащую последовательность SEQ ID NO: 2, 3, 4 или 5;

(iii) последовательность HVR-H3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 6; и

(iv) последовательность HVR-L3, содержащую последовательность SEQ ID NO: 10, 11 или 12.

14. Антитело по п.13, где антитело содержит HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3, HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, где каждая область по порядку содержит последовательности SEQ ID NO: 7, 8, 9, 1, 2, 6.

15. Антитело по п.13, где антитело содержит HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3, HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, где каждая область по порядку содержит последовательности SEQ ID NO: 7, 8, 10, 1, 3, 6.

16. Антитело по п.13, где антитело содержит HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3, HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, где каждая область по порядку содержит последовательности SEQ ID NO: 7, 8, 11, 1, 4, 6.

17. Антитело по п.13, где антитело содержит HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3, HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, где каждая область по порядку содержит последовательности SEQ

ID NO: 7, 8, 12, 1, 5, 6.

18. Антитело, которое конкурирует с антителом по любому из пп.14-17 за связывание с NRR Notch1.

19. Антитело, которое связывается с тем же самым эпитопом на NRR Notch1, что и антитело по любому из пп.14-17.

20. Антитело по любому из пп.9-17, содержащее каркасную последовательность, где, по меньшей мере, часть каркасной последовательности представляет собой консенсусную каркасную последовательность человека.

21. Антитело по любому из пп.9-17, где антитело содержит консенсусную каркасную последовательность подгруппы к человека.

22. Антитело по любому из пп.9-17, где антитело содержит консенсусную каркасную последовательность подгруппы III тяжелой цепи человека.

23. Антитело по п.22, где антитело содержит замену в одном или нескольких положениях 71, 73 или 78.

24. Антитело по п.23, в котором замена представляет собой одну или несколько из R71A, N73T или N78A.

25. Полинуклеотид, кодирующий антитело по любому из пп.1-24.

26. Вектор, содержащий полинуклеотид по п.25.

27. Вектор по п.26, в котором вектор является экспрессирующим вектором.

28. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 26 или 27.

29. Клетка-хозяин по п.28, где клетка-хозяин является прокариотической клеткой.

30. Клетка-хозяин по п.28, где клетка-хозяин является эукариотической клеткой.

31. Клетка-хозяин по п.30, где клетка-хозяин является клеткой млекопитающего.

32. Способ получения анти-NRR Notch1-антитела, включающий (а) экспрессию вектора по п.27 в подходящей клетке-хозяине и (b) извлечение антитела.

33. Способ по п.32, где клетка-хозяин является прокариотической клеткой.

34. Способ по п.32, где клетка-хозяин является эукариотической клеткой.

35. Анти-NRR Notch1-антитело по любому из пп.1, 9, 13, 18 или 19 для применения в качестве лекарственного средства.

36. Анти-NRR Notch1-антитело по любому из пп.1, 9, 13, 18 или 19 для применения в способе лечения индивидуума, имеющего нарушение, ассоциированное с повышенной передачей сигналов или повышенной экспрессией Notch1.

37. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.36, где указанным нарушением является злокачественная опухоль, опухоль и/или клеточное пролиферативное нарушение.

38. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.37, где указанной злокачественной опухолью, опухолью и/или клеточным пролиферативным нарушением является рак.

39. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.36, где указанным нарушением является нейродегенеративное нарушение.

40. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.36, где нарушение включает патологическое состояние, ассоциированное с ангиогенезом.

41. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.36, дополнительно включающего введение индивидууму эффективного количества второго лекарственного средства, где первым лекарственным средством является анти-NRR Notch1-антитело.

42. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.41, где вторым лекарственным средством является другое антитело, химиотерапевтическое средство, цитотоксическое средство, антиангиогенное средство, иммунодепрессант, пролекарство, цитокин, антагонист цитокина, цитотоксическая лучевая терапия, кортикостероид,

противорвотное средство, противораковая вакцина, анальгетик или ингибирующее рост средство.

43. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.41, где вторым лекарственным средством является тамоксифен, летрозол, эксеместан, анастрозол, иринотекан, цетуксимаб, фулвестрант, винорелбин, эрлотиниб, бевацизумаб, винкрестин, иматиниб, сорафениб, лапатиниб или трастузумаб.

44. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.41, где второе лекарственное средство вводят до или после введения анти-NRR Notch1-антитела.

45. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.41, где второе лекарственное средство вводят одновременно с анти-NRR Notch1-антителом.

46. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.41, где указанным индивидуумом является человек.

47. Анти-NRR Notch1-антитело для применения по п.36, где нарушение у индивидуума ассоциировано с активирующей мутацией в аминокислотной последовательности Notch1.

48. Композиция, содержащая анти-NRR Notch1-антитело по любому из пп.1-24 и фармацевтический носитель.

RU 2009149462 A

RU 2009149462 A