



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019123366, 23.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.01.2017 CN 201710058581.8;
30.09.2017 CN 201710920346.7

(43) Дата публикации заявки: 24.02.2021 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.08.2019(86) Заявка РСТ:
CN 2018/073863 (23.01.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/133877 (26.07.2018)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):

**КАРСГЕН ТЕРАПЬЮТИКС КО., ЛТД.
(CN)**

(72) Автор(ы):

**ВАН, Пэн (CN),
ВАН, Хуамао (CN),
ЦЗЯН, Хуа (CN)****(54) АНТИТЕЛО, НАЦЕЛЕННОЕ НА ВСМА, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ****(57) Формула изобретения**

1. Антитело, нацеленное на ВСМА, причем указанное антитело выбрано из группы, состоящей из:

(1) антитела, содержащего переменную область тяжелой цепи, содержащую HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 1, 60 или 62, и/или содержащую HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 2, 61 или 63, и/или HCDR3, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 5;

(2) антитела, содержащего переменную область легкой цепи, содержащую LCDR1, представленную в SEQ ID NO: 6, и/или содержащую LCDR2, представленную в SEQ ID NO: 7, и/или содержащую LCDR3, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10;

(3) антитела, содержащего переменную область тяжелой цепи антитела согласно подпункту (1) и переменную область легкой цепи антитела согласно подпункту (2);

(4) антитела, являющегося вариантом антитела согласно любому из подпунктов (1)-(3) и обладающего такой же или аналогичной активностью, как и антитело согласно любому из подпунктов (1)-(3).

2. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что указанное антитело выбрано из группы, состоящей из:

(1) антитела, содержащего HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 1, HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 2, HCDR3, представленную в SEQ ID NO: 3, и LCDR1,

представленную в SEQ ID NO: 6, LCDR2, представленную в SEQ ID NO: 7, и LCDR3, представленную в SEQ ID NO: 8;

(2) антитела, содержащего HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 1, HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 2, HCDR3, представленную в SEQ ID NO: 4, LCDR1, представленную в SEQ ID NO: 6, LCDR2, представленную в SEQ ID NO: 7, и LCDR3, представленную в SEQ ID NO: 9;

(3) антитела, содержащего HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 1, HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 2, HCDR3, представленную в SEQ ID NO: 5, LCDR1, представленную в SEQ ID NO: 6, LCDR2, представленную в SEQ ID NO: 7, и LCDR3, представленную в SEQ ID NO: 10;

(4) антитела, содержащего HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 60, HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 61, HCDR3, представленную в SEQ ID NO: 5, LCDR1, представленную в SEQ ID NO: 6, LCDR2, представленную в SEQ ID NO: 7, и LCDR3, представленную в SEQ ID NO: 10;

(5) антитела, содержащего HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 62, HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 63, HCDR3, представленную в SEQ ID NO: 5, LCDR1, представленную в SEQ ID NO: 6, LCDR2, представленную в SEQ ID NO: 7, и LCDR3, представленную в SEQ ID NO: 10;

(6) антитела, являющегося вариантом антитела согласно любому из подпунктов (1)-(5) и обладающего такой же или аналогичной активностью, как и антитело согласно любому из подпунктов (1)-(5).

3. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что указанное антитело выбрано из группы, состоящей из:

(1) антитела, где переменная область тяжелой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, или аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58;

(2) антитела, где переменная область легкой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19;

(3) антитела, содержащего переменную область тяжелой цепи антитела согласно подпункту (1) и переменную область легкой цепи антитела согласно подпункту (2);

(4) антитела, являющегося вариантом антитела согласно любому из подпунктов (1)-(3) и обладающего такой же или аналогичной активностью, как и антитело согласно любому из подпунктов (1)-(3).

4. Антитело по п. 3, отличающееся тем, что указанное антитело выбрано из группы, состоящей из:

(1) антитела, где переменная область тяжелой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, а переменная область легкой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11;

(2) антитела, где переменная область тяжелой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, а переменная область легкой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15;

(3) антитела, где переменная область тяжелой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, а переменная область легкой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19;

(4) антитела, где переменная область тяжелой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, а переменная область легкой

RU 2019123366 A

RU 2019123366 A

цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19;

(5) антитела, где вариабельная область тяжелой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, а вариабельная область легкой цепи указанного антитела имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19;

(6) антитела, являющегося вариантом антитела согласно любому из подпунктов (1)-(5) и обладающего такой же или аналогичной активностью, как и антитело согласно любому из подпунктов (1)-(5).

5. Антитело, распознающее ту же антигенную детерминанту, что и антитело по любому из пп. 1-4.

6. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-5.

7. Экспрессирующий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 6

8. Клетка-хозяин, содержащая экспрессирующий вектор по п. 7 или нуклеиновую кислоту по п. 6, встроенную в геном.

9. Применение антитела по любому из пп. 1-5 для получения лекарственного средства нацеленного действия, конъюгата «антитело-лекарственное средство» или многофункционального антитела, которое специфично нацеливается на опухолевые клетки, экспрессирующие ВСМА; или

для получения агента для диагностики опухоли, экспрессирующей ВСМА; или

для получения иммунной клетки, модифицированной химерным рецептором антигена, причем, предпочтительно, указанная иммунная клетка включает Т-лимфоцит, НК-клетку или НКТ-лимфоцит.

10. Многофункциональный иммуноконъюгат, содержащий антитело по любому из пп. 1-5; и

функциональную молекулу, связанную с ним; причем указанная функциональная молекула выбрана из группы, состоящей из молекулы, нацеленной на поверхностный маркер опухоли, молекулы, ингибирующей опухоли, молекулы, нацеленной на поверхностный маркер иммунной клетки, и детектируемой метки.

11. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 10, отличающийся тем, что молекула, ингибирующая опухоли, представляет собой противоопухолевый цитокин или противоопухолевый токсин; указанный цитокин предпочтительно включает: ИЛ-12, ИЛ-15, интерферон I типа, ФНО-альфа.

12. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 10, отличающийся тем, что молекула, нацеленная на поверхностный маркер иммунной клетки, представляет собой антитело или лиганд, связывающиеся с поверхностным маркером иммунной клетки; и, предпочтительно, поверхностный маркер иммунной клетки включает: CD3, CD16, CD28, и, более предпочтительно, антитело, связывающее поверхностный маркер иммунной клетки, представляет собой антитело против CD3.

13. Многофункциональный иммуноконъюгат по п. 12, отличающийся тем, что молекула, нацеленная на поверхностный маркер иммунной клетки, представляет собой антитело, связывающееся с поверхностным маркером Т-клетки.

14. Нуклеиновая кислота, кодирующая многофункциональный иммуноконъюгат по любому из пп. 10-13.

15. Применение многофункционального иммуноконъюгата по любому из пп. 10-13, для получения противоопухолевого лекарственного средства или

для получения агента для диагностики опухоли, экспрессирующей ВСМА; или

для получения иммунной клетки, модифицированной химерным рецептором антигена, причем указанная иммунная клетка предпочтительно включает: Т-лимфоциты, НК-клетки или НКТ-лимфоциты.

16. Химерный рецептор антигена, содержащий внеклеточный домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, причем внеклеточный

домен содержит антитело по любому из пп. 1-5, и указанное антитело предпочтительно представляет собой одноцепочечное антитело или доменное антитело.

17. Химерный рецептор антигена по п. 16, отличающийся тем, что внутриклеточный сигнальный домен содержит один или более из костимулирующих сигнальных доменов и/или первичных сигнальных доменов.

18. Химерный рецептор антигена по п. 16, отличающийся тем, что указанный химерный рецептор антигена дополнительно содержит шарнирный домен.

19. Химерный рецептор антигена по п. 17, отличающийся тем, что трансмембранный домен выбран из группы, состоящей из альфа-, бета-, дзета-цепи TCR, трансмембранных областей CD3 ϵ , CD3 ζ , CD4, CD5, CD8 α , CD9, CD16, CD22, CD27, CD28, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD152, CD154 и PD1; и/или

костимулирующий сигнальный домен выбран из группы, состоящей из внутриклеточных сигнальных областей CARD11, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD54, CD83, OX40, CD137, CD134, CD150, CD152, CD223, CD270, PD-L2, PD-L1, CD278, DAP10, LAT, NKD2C SLP76, TRIM, Fc ϵ RI γ , MyD88 и 41BBL; и/или

первичный сигнальный домен выбран из группы, состоящей из TCR ξ , FcR γ , FcR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278 (также называемого «ICOS»), CD66d и CD3 ζ ,

предпочтительно,

трансмембранный домен выбран из группы, состоящей из трансмембранных доменов CD8 α , CD4, CD45, PD1, CD154 и CD28; и/или

костимулирующий сигнальный домен выбран из группы, состоящей из CD137, CD134, CD28 и OX40; и/или

первичный сигнальный домен выбран из CD3 ζ ,

наиболее предпочтительно, трансмембранный домен выбран из CD8 α или CD28, костимулирующий сигнальный домен выбран из внутриклеточного сигнального домена CD137 или CD28, а первичный сигнальный домен выбран из CD3 ζ .

20. Химерный рецептор антигена по п. 16, отличающийся тем, что указанный химерный рецептор антигена содержит следующие последовательно связанные антитело, трансмембранную область и внутриклеточную сигнальную область:

антитело по любому из пп. 1-5, трансмембранную область CD8 и CD3 ζ ;

антитело по любому из пп. 1-5, трансмембранную область CD8, внутриклеточную сигнальную область CD 137 и CD3 ζ ;

антитело по любому из пп. 1-5, трансмембранную область CD28, внутриклеточную сигнальную область CD28 и CD3 ζ ; или

антитело по любому из пп. 1-5, трансмембранную область CD28, внутриклеточную сигнальную область CD28, CD137 и CD3 ζ .

21. Нуклеиновая кислота, кодирующая химерный рецептор антигена по любому из пп. 16-20.

22. Экспрессирующий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 21

23. Вирус, содержащий вектор по п. 22.

24. Применение химерного рецептора антигена по любому из пп. 16-20, или нуклеиновой кислоты по п. 21, или экспрессирующего вектора по п. 22, или вируса по п. 23 для получения генетически модифицированных иммунных клеток, нацеленных на опухолевую клетку, экспрессирующую ВСМА.

25. Генетически модифицированная иммунная клетка, трансдуцированная нуклеиновой кислотой по п. 21, или экспрессирующим вектором по п. 22, или вирусом по п. 23; или экспрессирующая химерный рецептор антигена по любому из пп. 16-20,

причем указанная иммунная клетка предпочтительно выбрана из Т-лимфоцитов, НК-клеток или NKT-клеток.

26. Генетически модифицированная иммунная клетка по п. 25, отличающаяся тем, что она дополнительно экспрессирует последовательность, не являющуюся химерным рецептором антигена согласно десятому аспекту настоящего изобретения, и указанная другая последовательность содержит цитокин или еще один химерный рецептор антигена или рецептор хемокина или миРНК, снижающую экспрессию PD-1, или белок, блокирующий PD-L1, или TCR, или «предохранительный переключатель» (safety switch); цитокин предпочтительно включает ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 или интерферон I типа; рецептор хемокина предпочтительно включает CCR2, CCR5, CXCR2 или CXCR4; «предохранительный переключатель» предпочтительно включает индуцибельную каспазу-9, укороченный EGFR или RQR8.

27. Применение генетически модифицированной иммунной клетки по любому из пп. 25-27 для получения лекарственного средства, подавляющего опухоль, причем указанная опухоль представляет собой опухоль, экспрессирующую ВСМА.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая:
антитело по любому из пп. 1-5 или нуклеиновую кислоту, кодирующую указанное антитело; или

иммуноконъюгат по любому из пп. 10-15 или нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный иммуноконъюгат; или

химерный рецептор антигена по любому из пп. 16-20 или нуклеиновую кислоту, кодирующую указанный химерный рецептор антигена; или

генетически модифицированную иммунную клетку по любому из пп. 25, 26.

RU 2019123366 A

RU 2019123366 A