



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2022106116, 12.10.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.10.2017 KR 0-2017-0132536(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2020113284 10.04.2020

(43) Дата публикации заявки: 25.04.2022 Бюл. № 12

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", А.В. Поликарпову

(71) Заявитель(и):

Е энд Эс ХЕЛТКЕР КО., ЛТД. (KR)

(72) Автор(ы):

СО Кён Хун (KR),
КИМ Дэ Чжун (KR),
КИМ Ён (KR),
КИМ Ми Кён (KR),
ЧОН Чжон Хван (KR),
ЛИ Ки Сэ (KR)

(54) Эпитоп тиоредоксина-1 и моноклональное антитело, специфично связывающееся с ним

(57) Формула изобретения

1. Моноклональное антитело, специфично связывающееся с тиоредоксином-1 (Trx1), или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 (определяющий комплементарность участок 1) легкой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, CDR2 легкой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, и CDR3 легкой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 тяжелой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, CDR2 тяжелой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и CDR3 тяжелой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6.

2. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где антитело содержит вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14.

3. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где антитело содержит легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, и тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18.

4. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или 2, где антитело содержит тяжелую цепь IgG1 и легкую цепь каппа (κ).

5. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv

или молекулу одноцепочечного антитела.

6. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где антитело представляет собой химерное антитело, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

7. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по п. 1.

8. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 7, состоящая из нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:21.

9. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая тяжелую цепь моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по п. 1.

10. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 9, состоящая из нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:22.

11. Рекомбинантный вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь, по п. 7 и молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь, по п. 9.

12. Клетка-хозяин для получения моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по п. 1, содержащая рекомбинантный вектор по п. 11.

13. Способ получения моноклонального антитела, специфично связывающегося с тиоредоксином-1 (Trx1), или его антигенсвязывающего фрагмента, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 12.

14. Набор для диагностики рака молочной железы, содержащий моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3 и реагент, используемый в иммунологическом анализе.

15. Набор по п. 14, представляющий собой набор для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

16. Набор по п. 15, где ELISA представляет собой одно или более, выбранное из группы, состоящей из прямого ELISA, непрямого ELISA, прямого сэндвич-ELISA и непрямого сэндвич-ELISA.

17. Способ предоставления информации, необходимой для диагностики рака молочной железы, включающий:

(а) приведение моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-3 в контакт с биологическим образцом, выделенным от субъекта с подозрением на рак молочной железы;

(б) измерение уровня экспрессии белка тиоредоксина-1 (Trx1), связывающегося с моноклональным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом в указанном биологическом образце через образование комплекса антиген-антитело; и

(с) сравнение уровня экспрессии белка Trx1, измеренного на стадии (б), с контрольным и, если уровень экспрессии белка превышает контрольный, определение субъекта как пациента с раком молочной железы.

18. Способ по п. 17, где уровень экспрессии белка Trx1 измеряют любым методом, выбранным из группы, состоящей из вестерн-блоттинга, ELISA, сэндвич-ELISA, радиоиммунного анализа, радиоиммунодиффузии, иммунодиффузии по Оухтерлони, анализа иммунопреципитации, анализа фиксации комплемента, иммунохроматографического анализа, FACS (сортировки флуоресцентно-активированных клеток) и анализа на белковых чипах.

19. Способ по п. 17, где выделенный биологический образец представляет собой любое одно или более чем одно, выбранное из группы, состоящей из цельной крови, сыворотки, плазмы, ткани молочной железы и клеток молочной железы.

20. Способ предоставления информации, необходимой для диагностики рака

молочной железы, включающий:

(а) покрытие твердой подложки моноклональным антителом, специфично связывающимся с тиоредоксином-1 (Trx1), или его антигенсвязывающий фрагментом, где указанное моноклональное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, CDR2 легкой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8, и CDR3 легкой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 тяжелой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, CDR2 тяжелой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, и CDR3 тяжелой цепи, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12;

(б) нанесение биологического образца, выделенного от субъекта с подозрением на рак молочной железы, на твердую подложку с покрытием;

(в) удаление несвязанного образца;

(г) нанесение моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-3 на твердую подложку;

(д) удаление несвязанного моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента;

(е) измерение уровня экспрессии белка тиоредоксина-1 (Trx1); и

(ж) сравнение уровня экспрессии белка Trx1, измеренного на стадии (е), с контрольным и, если уровень экспрессии белка превышает контрольный, определение субъекта как пациента с раком молочной железы.

21. Способ по п. 20, где уровень экспрессии белка Trx1 измеряют любым методом, выбранным из группы, состоящей из вестерн-блоттинга, ELISA, сэндвич-ELISA, радиоиммунного анализа, радиоиммунодиффузии, иммунодиффузии по Оухтерлони, анализа иммунопреципитации, анализа фиксации комплемента, иммунохроматографического анализа, FACS и анализа на белковых чипах.

22. Способ по п. 20, где выделенный биологический образец представляет собой любое одно или более чем одно, выбранное из группы, состоящей из цельной крови, сыворотки, плазмы, ткани молочной железы и клеток молочной железы.

23. Способ по п. 20, где антитело из стадии (а) содержит переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, и переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16.

24. Способ по п. 20, где антитело из стадии (а) содержит легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, и тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20.

25. Способ по п. 20, где антитело из стадии (а) содержит легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:25, и тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:26.