

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 38860 B1

(51) Cl. internationale :
C12N 5/00

(43) Date de publication :
29.09.2017

(21) N° Dépôt :
38860

(22) Date de Dépôt :
09.06.2015

(30) Données de Priorité :
12.06.2014 GB 20140010504

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:PCT/GB2015/051673

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP 15729886.0

(71) Demandeur(s) :
**Cell Therapy Limited, Institute of Life Sciences First Floor, Room 137 School of
Medicine Swansea University, Singleton Park Swansea SA2 8PP / GB (GB)**

(72) Inventeur(s) :
REGINALD, Ajan ; EVANS, Martin John ; SULTAN, Sabena

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **CELLULE PROGÉNITRICE IMMUNO-MODULATRICE (IMP)**

(57) Abrégé : L'invention concerne des cellules progénitrices (IMP) immuno-modulatrices et leur utilisation en thérapie.

REVENDICATIONS

1. Cellule progénitrice immunomodulatrice (IMP), la cellule exprimant à sa surface des niveaux détectables de MIC A/B, CD304 (neuropiline 1), CD178 (ligand de FAS),
5 CD289 (récepteur de type Toll 9), CD363 (récepteur 1 de sphingosine-1-phosphate), CD99, CD181 (récepteur de type 1 de chimiokine C-X-C ; CXCR1), récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R), CXCR2 et CD126.

2. Cellule IMP selon la revendication 1, dans laquelle :
10
 - (a) la cellule IMP est capable de migrer vers, d'adhérer à, de proliférer dans, d'avoir des effets anti-inflammatoires dans et/ou de favoriser l'angiogenèse dans un tissu endommagé spécifique chez un patient ;

 - 15 (b) la cellule IMP est capable de transmigrer par l'endothélium vasculaire vers un tissu endommagé spécifique chez un patient ;

 - (c) la cellule IMP est capable de migrer vers, d'adhérer à, de proliférer dans, d'avoir des effets anti-inflammatoires dans et/ou de favoriser l'angiogenèse dans un tissu endommagé
20 cardiaque, osseux, cartilagineux, tendineux, ligamentaire, hépatique, rénal ou pulmonaire chez un patient ; ou

 - (d) la cellule IMP est capable de transmigrer par l'endothélium vasculaire vers un tissu endommagé cardiaque, osseux, cartilagineux, tendineux, ligamentaire, hépatique, rénal ou
25 pulmonaire chez un patient.

3. Cellule IMP selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle :
 - (a) la cellule IMP est capable de se différencier en une cellule mésodermique *in vitro* ;

(b) la cellule IMP est autologue ou allogénique ; et/ou

(c) la cellule IMP est chargée ou transfectée *in vitro* ou *ex vivo* avec un agent thérapeutique
5 et/ou diagnostique,

4. Population de deux cellules IMP ou plus selon l'une quelconque des revendications précédentes.

10 5. Population de cellules progénitrices immuno-modulatrices (IMP), dans laquelle :

(i) au moins 90 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de MIC A/B.

(ii) au moins 60 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD304 (neuropiline 1),

15 (iii) au moins 45 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD178 (ligand de FAS),

(iv) au moins 10 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD289 (récepteur de type Toll 9),

(v) au moins 15 % de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de
20 CD363 (récepteur 1 de sphingosine-1-phosphate),

(vi) au moins 20 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD99,

(vii) au moins 80 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD181 (récepteur de type 1 de chimiokine C-X-C ; CXCR1),

25 (viii) au moins 30 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R),

(ix) au moins 60 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CXCR2 et

(x) au moins 5 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD126.

5

6. Population selon la revendication 5, dans laquelle

(a) (i) au moins 97 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de MIC A/B,

10 (ii) au moins 65 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD304 (neuropiline 1),

(iii) au moins 51 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD178 (ligand de FAS),

15 (iv) au moins 11 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD289 (récepteur de type Toll 9),

(v) au moins 18 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD363 (récepteur 1 de sphingosine-1-phosphate),

(vi) au moins 24 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD99,

20 (vii) au moins 85 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD181 (CXCR1),

(viii) au moins 33 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R),

25 (ix) au moins 68 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CXCR2 et

(x) au moins 7 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables de CD126 ;

(b) au moins 90 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables d'un ou plusieurs, ou de tous les CD10, CD111, CD267, CD47, CD273, CD51/CD61, CD49f, CD49d, CD146, CD55, CD340, CD91, Notch2, CD175s, CD82, 5 CD49b, CD95, CD63, CD245, CD58, CD108, B2-microglobuline, CD155, CD298, CD44, CD49c, CD105, CD166, CD230, HLA-ABC, CD13, CD29, CD49e, CD59, CD73, CD81, CD90, CD98, CD147, CD151 et CD276 ;

(c) au moins au 80 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux 10 détectables d'un ou plusieurs, ou de tous les CD156b, CD61, CD202b, CD130, CD148, CD288, CD337, SSEA-4, CD349 et CD140b ;

(d) au moins 70 % des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux 15 détectables d'un ou plusieurs, ou de tous les CD318, CD351, CD286, CD46, CD119 et CD132 ;

(e) 1 % ou moins des cellules de la population expriment à leurs surfaces des niveaux détectables d'un ou plusieurs, ou de tous les CD72, CD133, CD192, CD207, CD144, CD41b, FMC7, CD75, CD3e, CD37, CD158a, CD172b, CD282, CD100, CD94, CD39, 20 CD66b, CD158b, CD40, CD35, CD15, PAC-1, CLIP, CD48, CD278, CD5, CD103, CD209, CD3, CD197, HLA-DM, CD20, CD74, CD87, CD129, CDw329, CD57, CD163, TPBG, CD206, CD243 (BD), CD19, CD8, CD52, CD184, CD107b, CD138, CD7, CD50, HLA-DR, CD158e2, CD64, DCIR, CD45, CLA, CD38, CD45RB, CD34, CD101, CD2, CD41a, CD69, CD136, CD62P, TCR alpha beta, CD16b, CD1a, ITGB7, CD154, CD70, 25 CDw218a, CD137, CD43, CD27, CD62L, CD30, CD36, CD150, CD66, CD212, CD177, CD142, CD167, CD352, CD42a, CD336, CD244, CD23, CD45RO, CD229, CD200, CD22, CDH6, CD28, CD18, CD21, CD335, CD131, CD32, CD157, CD165, CD107a, CD1b, CD332, CD180, CD65 et CD24 ;

(f) la population a des propriétés selon la revendication 2 ou 3 ; et/ou

(g) la population comprend au moins 5000 cellules, au moins 50 000 cellules ou au moins 250 000 cellules.

5

7. Composition pharmaceutique comprenant (a) une cellule IMP selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou une population selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 et (b) un vecteur ou un diluant pharmaceutiquement acceptable, un ou plusieurs liposomes et/ou une ou plusieurs microbulles.

10

8. Procédé de production d'une population de cellules IMP selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, comprenant (i) la culture de cellules mononucléées (MC) pendant 15 à 25 jours dans un milieu comprenant un lysat de plaquettes, au moins 20 % d'oxygène (O₂) et dans des conditions qui permettent aux cellules IMP d'adhérer, afin d'induire la différenciation des MC en cellules IMP et (ii) la collecte et la culture de ces cellules IMP qui présentent un schéma d'expression selon la revendication 1, et donc la production d'une population selon l'une quelconque des revendications 4 à 6.

15

9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel :

20 (a) les MC sont des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) ; et/ou

(b) les MC proviennent d'un patient ou d'un donneur allogénique.

10. Population selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 ou composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour une utilisation dans un procédé de réparation de tissu endommagé chez un patient, ou pour le traitement d'une lésion ou d'une maladie cardiaque, osseuse, cartilagineuse, tendineuse, ligamentaire, hépatique, rénale ou pulmonaire chez un patient.

25

11. Population selon la revendication 10 pour une utilisation selon la revendication 10, dans laquelle :

(i) le tissu endommagé est issu du mésoderme ;

5 (ii) le tissu endommagé est un tissu cardiaque, osseux, cartilagineux, tendineux, ligamentaire, hépatique, rénal ou pulmonaire ; et/ou

(iii) le tissu endommagé est endommagé par une lésion ou une maladie ; ou

10 (i) la lésion ou la maladie cardiaque parmi les pathologies suivantes : infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, hypertrophie ventriculaire droite, embolie, insuffisance cardiaque, cardiopathie congénitale, maladie valvulaire cardiaque, arythmie et myocardite, et/ou la population est produite au moyen de MC provenant du patient ou d'un donneur alogénique ; ou

15 (ii) la lésion ou maladie osseuse parmi les pathologies suivantes : fracture, fracture de Salter-Harris, fracture en bois vert, éperon osseux, craniosynostose, syndrome de Coffin-Lowry, fibrodysplasie ossifiante progressive, dysplasie fibreuse, maladie de Fong (ou onycho-arthro-ostéodysplasie héréditaire), hypophosphatasie, syndrome de Klippel-Feil, maladie osseuse métabolique, onycho-arthro-ostéodysplasie héréditaire, ostéoarthrite, ostéite déformante (ou maladie osseuse de Paget), ostéite fibro-kystique (ou ostéite
20 fibreuse ou maladie osseuse de Von Recklinghausen), ostéite du pubis, ostéite condensante, ostéite condensante iliaque, ostéochondrite disséquante, ostéogenèse imparfaite, ostéomalacie, ostéomyélite, ostéopénie, ostéopétrose, ostéoporose, ostéonécrose, hyperostose porotique, hyperparathyroïdie primaire, ostéodystrophie rénale, cancer osseux, lésion osseuse associée à un cancer métastatique, maladie de Gorham Stout,
25 hyperparathyroïdie primaire, maladie parodontale, descellement aseptique de remplacements articulaires, et/ou la population est produite au moyen de MC provenant du patient ou d'un donneur allogénique.

12. Population selon la revendication 10 pour une utilisation selon la revendication 10 ou 11, dans laquelle la population est produite au moyen de MC provenant du patient ou d'un donneur allogénique.