

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 40041 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61K 39/395**

(43) Date de publication :
31.03.2021

(21) N° Dépôt :
40041

(22) Date de Dépôt :
28.05.2015

(30) Données de Priorité :
28.05.2014 US 201462004071 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/032895 28.05.2015

(71) Demandeur(s) :

- **Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue New York, NY 10065 (US)**
- **Agenus Inc., 3 Forbes Road Lexington, MA 02421 (US)**
- **Ludwig Institute for Cancer Research Ltd., Stadelhoferstrasse 22 8001 Zürich (CH)**

(72) Inventeur(s) :
SCHAER, David ; TSUJI, Takemasa ; RITTER, Gerd ; GONZALEZ, Ana M. ; WILSON, Nicolas S. ; ZAPPASODI, Roberta ; MERGHOU, Taha ; WOLCHOK, Jedd David ; UNDERWOOD, Dennis J. ; LEGER, Olivier ; SIEBERT, Volker ; VAN DIJK, Marc

(74) Mandataire :
SABA & CO., TMP

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15729987.6

(54) Titre : **ANTICORPS ANTI-GITR ET LEURS PROCÉDÉS D'UTILISATION**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps qui se lient spécifiquement au récepteur lié à la famille du TNFR induit par les glucocorticoïdes (GITR), et des compositions comprenant lesdits anticorps. Dans un aspect de l'invention, les anticorps se lient spécifiquement au GITR et modulent l'activité du GITR humain, par exemple en améliorant, activant, ou induisant l'activité de GITR, au moyen de ces anticorps. La présente invention porte en outre sur des méthodes de traitement de troubles, tels que le cancer et les maladies infectieuses, par l'administration d'un anticorps qui se lie spécifiquement au GITR humain et module l'activité du GITR, par exemple en améliorant, activant ou induisant l'activité du GITR.

REVENDICATIONS

1. Anticorps agoniste isolé qui se lie spécifiquement à la protéine apparentée au TNFR induite par les glucocorticoïdes (GITR) humaine comprenant une région variable de chaîne lourde (VH) comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 206 et comprenant une région variable de chaîne légère (VL) comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 208, où l'anticorps comprend en outre une région constante de chaîne lourde.

2. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel la région constante de chaîne lourde est l'immunoglobuline humaine IgG₁.

3. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel la région constante de chaîne lourde est l'immunoglobuline humaine IgG₄.

4. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 567, et/ou comprenant une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 576.

5. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 et 3, comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 554, et/ou comprenant une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 576.

6. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, où l'anticorps induit, active ou amplifie l'activité de la GITR humaine, éventuellement d'une cellule indépendamment du déclenchement de TCR.

7. Molécule d'acide nucléique isolée codant pour la VH et/ou la VL, ou la chaîne légère et/ou la chaîne lourde, de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6.

8. Molécule d'acide nucléique isolée selon la revendication 7, codant pour la VH de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou codant pour la

chaîne lourde de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6.

9. Molécule d'acide nucléique isolée selon la revendication 7, codant pour la VL de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou codant pour la chaîne légère de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6.

10. Molécule d'acide nucléique isolée selon la revendication 7, codant pour la VH et la VL de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou codant pour la chaîne légère et la chaîne lourde de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6.

11. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou la molécule d'acide nucléique de l'une quelconque des revendications 7 à 10, et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

12. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou composition pharmaceutique selon la revendication 11, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer.

13. Anticorps ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 12, où le cancer est un cancer de l'endomètre, un cancer gastrique, un cancer de l'estomac, un cancer de l'œsophage, un carcinome de la jonction gastro-œsophagique, un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou, un mélanome, un cancer du poumon non à petites cellules, ou un carcinome à cellules rénales.

14. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou composition pharmaceutique selon la revendication 11, pour une utilisation dans le traitement d'une infection virale.

15. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, où l'anticorps est bispécifique.

16. Vecteur isolé comprenant la molécule d'acide nucléique de l'une quelconque des revendications 7 à 10.

17. Vecteur isolé selon la revendication 16, comprenant la molécule d'acide nucléique de la revendication 8.

18. Vecteur isolé selon la revendication 16, comprenant la molécule d'acide nucléique de la revendication 9.

5 19. Vecteur isolé selon la revendication 16, comprenant la molécule d'acide nucléique de la revendication 10.

20. Population de vecteurs comprenant un premier vecteur comprenant un acide nucléique codant pour la chaîne légère ou la VL de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6, et un deuxième vecteur comprenant un
10 acide nucléique codant pour la chaîne lourde ou la VH de l'anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6.

21. Cellule hôte comprenant la molécule d'acide nucléique isolée de l'une quelconque des revendications 7 à
15 10, ou le vecteur isolé de l'une quelconque des revendications 16 à 19, ou la population de vecteurs de la revendication 20.

22. Cellule hôte selon la revendication 21, comprenant :

(i) l'acide nucléique isolé de la revendication 8, où
20 l'acide nucléique isolé code pour la VH de l'anticorps de la revendication 4 ou code pour la chaîne lourde de l'anticorps de la revendication 4, et l'acide nucléique isolé de la revendication 9, où l'acide nucléique isolé code pour la VL de l'anticorps de la revendication 4 ou code
25 pour la chaîne légère de l'anticorps de la revendication 4, ou

(ii) l'acide nucléique isolé de la revendication 10, où l'acide nucléique isolé code pour la VH et la VL de l'anticorps de la revendication 4 ou code pour la chaîne légère et la chaîne lourde de l'anticorps de la
30 revendication 4, ou

(iii) le vecteur isolé de la revendication 17, où le vecteur isolé comprend la molécule d'acide nucléique codant pour la VH de l'anticorps de la revendication 4 ou codant pour la chaîne lourde de l'anticorps de la revendication 4,
35 et le vecteur isolé de la revendication 18, où le vecteur isolé comprend la molécule d'acide nucléique codant pour la

VL de l'anticorps de la revendication 4 ou codant pour la chaîne légère de l'anticorps de la revendication 4, ou

(iv) le vecteur isolé de la revendication 19, où le vecteur isolé comprend la molécule d'acide nucléique codant pour la VH de l'anticorps de la revendication 4 et la VL de l'anticorps de la revendication 4, ou où le vecteur isolé comprend la molécule d'acide nucléique codant pour la chaîne légère de l'anticorps de la revendication 4 et la chaîne lourde de l'anticorps de la revendication 4, ou

(v) la population de vecteurs de la revendication 20, où la population de vecteurs comprend un premier vecteur comprenant un acide nucléique codant pour la chaîne légère ou la VL de l'anticorps de la revendication 4, et un deuxième vecteur comprenant un acide nucléique codant pour la chaîne lourde ou la VH de l'anticorps de la revendication 4.

23. Cellule hôte selon la revendication 21, où

a) la cellule hôte contient un vecteur comprenant une molécule d'acide nucléique codant pour la chaîne lourde et la chaîne légère d'un anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou

b) la cellule hôte contient deux vecteurs différents, un premier vecteur comprenant une molécule d'acide nucléique codant pour une chaîne lourde ou une région variable de chaîne lourde d'un anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6, et un deuxième vecteur comprenant une molécule d'acide nucléique codant pour une chaîne légère ou une région variable de chaîne légère d'un anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6.

24. Cellule hôte selon la revendication 21, dans laquelle la molécule d'acide nucléique code pour une chaîne légère et/ou une chaîne lourde de l'anticorps de la revendication 4, ou dans laquelle le ou les vecteurs comprennent une molécule d'acide nucléique codant pour une chaîne légère et/ou une chaîne lourde de l'anticorps de la revendication 4.

25. Cellule hôte selon la revendication 21, dans

laquelle la molécule d'acide nucléique code pour une chaîne légère et/ou une chaîne lourde de l'anticorps de la revendication 5, ou dans laquelle le ou les vecteurs isolés comprennent une molécule d'acide nucléique codant pour une chaîne légère et/ou une chaîne lourde de l'anticorps de la revendication 5.

26. Cellule hôte selon l'une quelconque des revendications 21 à 25, qui est une cellule CHO.

27. Procédé de production d'un anticorps agoniste qui se lie à la GITR humaine, comprenant la culture de la cellule hôte de l'une quelconque des revendications 21 à 26, de façon que la ou les molécules d'acide nucléique soient exprimées et que l'anticorps soit produit.

28. Procédé de production d'un anticorps agoniste qui se lie à la GITR humaine selon la revendication 27, comprenant la culture de la cellule hôte de la revendication 22 ou 24, où la cellule hôte est une cellule CHO.

29. Procédé de production d'un anticorps agoniste qui se lie à la GITR humaine selon la revendication 27, comprenant la culture de la cellule hôte de la revendication 25, où la cellule hôte est une cellule CHO.

30. Procédé de production d'un anticorps agoniste qui se lie à la GITR humaine selon la revendication 27, dans lequel une première cellule hôte comprend un premier vecteur comprenant une molécule d'acide nucléique codant pour une chaîne lourde ou une région variable de chaîne lourde d'un anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6, et une deuxième cellule hôte comprend un deuxième vecteur comprenant une molécule d'acide nucléique codant pour une chaîne légère ou une région variable de chaîne légère d'un anticorps de l'une quelconque des revendications 1 à 6, et dans lequel la chaîne lourde ou la région variable de chaîne lourde exprimée par la première cellule s'associe avec la chaîne légère ou la région variable de chaîne légère de la deuxième cellule, pour former l'anticorps.