

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 40721 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 14/55; A61K 38/00**

(43) Date de publication :
30.08.2024

(21) N° Dépôt :
40721

(22) Date de Dépôt :
05.08.2015

(30) Données de Priorité :
06.08.2014 US 201462033726 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le
PCT: **PCT/US2015/043792 05.08.2015**

(71) Demandeur(s) :
The University of Miami, 1951 NW 7th Avenue Suite 110 Miami, Florida 33136 (US)

(72) Inventeur(s) :
MALEK, Thomas

(74) Mandataire :
BOUTAHAR OMAR

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :15750560.3

(54) Titre : **PROTÉINES DE FUSION DE L'INTERLEUKINE-2/RÉCEPTEUR ALPHA DE L'INTERLEUKINE-2 ET PROCÉDÉS D'UTILISATION**

(57) Abrégé : L'invention concerne diverses méthodes et compositions pouvant être utilisées pour moduler le système immunitaire. Les compositions comprennent une protéine de fusion comprenant : (a) un premier polypeptide comprenant l'interleukine-2 (IL-2) ou une variante fonctionnelle ou un fragment de celle-ci ; et (b) un second polypeptide, fusionné dans le cadre du premier polypeptide, le second polypeptide comprenant un domaine extracellulaire du récepteur alpha de l'interleukine-2 (IL-2Ra) ou une variante fonctionnelle ou un fragment de celui-ci, et la protéine de fusion ayant une activité IL-2. L'invention concerne diverses méthodes permettant de moduler la réponse immunitaire chez un sujet, comprenant l'administration à un sujet qui en a besoin d'une quantité thérapeutiquement efficace de la protéine de fusion IL-2/IL-2Ra décrite dans la présente invention.

Revendications

1. Protéine de fusion comprenant :

5 (a) un premier polypeptide comprenant une interleukine-2 (IL-2) ; dans laquelle le premier polypeptide a au moins 70 % d'identité de séquence avec la SEQ ID NO : 2 ; et

(b) un deuxième polypeptide, fusionné en cadre au premier polypeptide par un lieu, dans laquelle le lieu est la séquence présentée dans la SEQ ID NO : 13
10 et dans laquelle le deuxième polypeptide comprend un domaine extracellulaire d'interleukine-2 récepteur alpha (IL-2R α), dans laquelle le deuxième polypeptide a au moins 70 % d'identité de séquence avec la SEQ ID NO : 7 ; qui a l'activité biologique du domaine extracellulaire de IL-2R α ;

dans laquelle la protéine de fusion a une activité de IL-2 accrue, comparé à une
15 IL-2 naturelle ; ou dans laquelle la protéine de fusion a une stimulation de IL-2 persistante augmentée de lymphocytes portant IL-2R in vivo, comparé à une IL-2 naturelle.

2. Protéine de fusion selon la revendication 1, dans laquelle le premier polypeptide comprenant IL-2 a au moins 75 %, au moins 85 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au
20 moins 99 % ou 100 % d'identité de séquence avec la SEQ ID NO : 2.

3. Protéine de fusion selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle le deuxième polypeptide comprenant le domaine extracellulaire de IL-2R α a au moins 75 %, au moins 85 %, au moins 90 %, au moins 95 %, au moins 99 % ou 100 % d'identité de séquence avec la SEQ ID NO : 7.

4. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1-3, comprenant :
- (a) la séquence d'acides aminés de l'une quelconque de la SEQ ID NO : 26, 27, 36, 37, 57 ou 59 ; ou
- 5 (b) une séquence ayant au moins 80 %, 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec l'une quelconque de la SEQ ID NO : 26, 27, 36, 57 ou 59.
5. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1-3, où la protéine de fusion comprend :
- (a) la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 62 ; ou
- 10 (b) une séquence ayant au moins 80 %, 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec la SEQ ID NO : 62.
6. Polynucléotide comprenant une séquence de nucléotides codant pour la protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1-5.
7. Cellule hôte comprenant le polynucléotide selon la revendication 6, où la cellule
- 15 hôte est optionnellement une cellule CHO ou une cellule COS.
8. Procédé pour la production de la protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1-5, le procédé comprenant l'expression du polynucléotide codant pour la protéine de fusion dans la cellule hôte selon la revendication 7 et la récupération de la protéine de fusion ainsi produite.
- 20 9. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1-5 pour utilisation dans la diminution de la réponse immunitaire chez un sujet en ayant besoin.

- 10.** Protéine de fusion pour utilisation selon la revendication 9, le sujet ayant une maladie auto-immune ; optionnellement où la maladie auto-immune est choisie dans le groupe constitué de : diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, maladie céliaque, lupus érythémateux systémique, arthrite idiopathique juvénile, maladie de Crohn, colite ulcéreuse ou sclérose systémique, maladie de la greffe contre l'hôte, psoriasis, alopecie en aires et vascularite induite par VHC.
- 11.** Protéine de fusion pour utilisation selon la revendication 9 ou la revendication 10, une quantité thérapeutiquement efficace de la protéine de fusion comprenant de 10^3 à 10^6 IU d'activité de IL-2 par adulte ou $10^4 \pm 100$ fois l'activité de IL-2 par adulte.
- 12.** Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1-5 pour utilisation dans l'augmentation de l'immunogénicité d'un vaccin chez un sujet en ayant besoin ou vaincre une réponse immunitaire supprimée à un vaccin chez un sujet en ayant besoin.
- 13.** Protéine de fusion pour utilisation selon la revendication 12, la protéine de fusion et le vaccin étant à administrer simultanément.
- 14.** Protéine de fusion pour utilisation selon la revendication 12, la protéine de fusion et le vaccin étant à administrer séquentiellement dans n'importe quel ordre.
- 15.** Protéine de fusion pour utilisation selon la revendication 13 ou la revendication 14, ledit vaccin étant un vaccin contre le cancer.
- 16.** Protéine de fusion pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 12-15, la quantité thérapeutiquement efficace de la protéine de fusion comprenant au moins de 10^4 à 10^7 IU d'activité de IL-2 par adulte ou au moins $10^5 \pm 10$ d'activité de IL-2 par adulte.

17. Protéine de fusion pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 9-16, le sujet étant un humain.