

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 42240 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28**

(43) Date de publication :
31.03.2022

(21) N° Dépôt :
42240

(22) Date de Dépôt :
22.06.2016

(30) Données de Priorité :
24.06.2015 EP 15173508

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2016/064460 22.06.2016

(71) Demandeur(s) :
F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)

(72) Inventeur(s) :
GEORGES, Guy ; SCHLOTHAUER, Tilman ; NIEWOEHNER, Jens ; GOEPFERT, Ulrich ; DENGL, Stefan

(74) Mandataire :
SABA & CO., TMP

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16733386.3

(54) Titre : **ANTICORPS DU RÉCEPTEUR ANTI-TRANSFERRINE AVEC AFFINITÉ SUR MESURE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un anticorps anti-récepteur de la transferrine qui se lie spécifiquement à un récepteur de la transferrine humaine et à un récepteur de la transferrine de macaque de Buffon, qui comprend i) un domaine variable de chaîne lourde humanisée dérivé du domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO: 01, et ii) un domaine variable de chaîne légère humanisée dérivé du domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO: 26, l'anticorps présentant une vitesse de dissociation pour le récepteur de la transferrine humaine qui est égale ou inférieure (c'est-à-dire au maximum) à la vitesse de dissociation de l'anticorps anti-récepteur de la transferrine 128,1 pour le récepteur de la transferrine de macaque de Buffon, les vitesses de dissociation étant déterminées par résonance plasmonique de surface, l'anticorps anti-récepteur de la transferrine 128,1 possédant un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO: 64 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO: 65.

EP 16 733 386.3-1110 – Case P32937-EP-2

F. Hoffmann-La Roche AG

Revendications

1. Anticorps humanisé qui se lie spécifiquement au récepteur de la transferrine humaine, dans lequel l'anticorps comprend un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 24 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 37.
2. Anticorps humanisé selon la revendication 1, dans lequel l'anticorps humanisé est silencieux vis-à-vis de la fonction effectrice.
3. Anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans lequel l'anticorps humanisé est un anticorps multispécifique ayant au moins une spécificité de liaison pour le récepteur de la transferrine humaine et au moins une spécificité de liaison pour une cible thérapeutique.
4. Anticorps humanisé selon la revendication 3, dans lequel l'anticorps humanisé comprend un premier site de liaison à l'antigène qui se lie au récepteur de la transferrine humaine et un second site de liaison à l'antigène qui se lie à un antigène cérébral.
5. Anticorps humanisé selon la revendication 4, dans lequel l'antigène cérébral est choisi dans le groupe constitué par l'Abêta, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), l'alpha-synucléine, le CD20, la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et la glucocérébrosidase.
6. Anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, dans lequel l'anticorps multispécifique se lie à la fois
 - i) au récepteur de la transferrine humaine et à l'Abêta, ou
 - ii) au récepteur de la transferrine humaine et au CD20, ou
 - iii) au récepteur de la transferrine humaine et à l'alpha-synucléine, ou
 - iv) au récepteur de la transferrine humaine et à la phospho-tau, ou
 - v) au récepteur de la transferrine humaine et à la glucocérébrosidase.

7. Anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lequel l'anticorps humanisé est un anticorps bispécifique comprenant
- i) un premier site de liaison comprenant un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 24 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 37,
et
 - ii) un second site de liaison choisi parmi
 - a) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 81 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 82, ou
 - b) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 83 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 84, ou
 - c) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 85 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 86, ou
 - d) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 87 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 88, ou
 - e) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 91 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 92, ou
 - f) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 89 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 90, ou
 - g) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 93 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 94, ou
 - h) un domaine variable de chaîne lourde de SEQ ID NO : 79 et un domaine variable de chaîne légère de SEQ ID NO : 80.
8. Anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lequel l'anticorps humanisé est
- a) un anticorps pleine longueur de la sous-classe IgG1 humaine, ou

- b) un anticorps pleine longueur de la sous-classe IgG4 humaine, ou
 - c) un anticorps pleine longueur de la sous-classe IgG1 humaine avec les mutations L234A, L235A et P329G,
 - d) un anticorps pleine longueur de la sous-classe IgG4 humaine avec les mutations S228P, L235E et éventuellement P329G,
 - e) un anticorps pleine longueur de la sous-classe IgG1 humaine avec les mutations L234A, L235A et P329G dans les deux chaînes lourdes et les mutations T366W et S354C dans une chaîne lourde et les mutations T366S, L368A, Y407V et Y349C dans l'autre chaîne lourde respective, ou
 - f) un anticorps pleine longueur de la sous-classe IgG4 humaine avec les mutations S228P, L235E et éventuellement P329G dans les deux chaînes lourdes et les mutations T366W et S354C dans une chaîne lourde et les mutations T366S, L368A, Y407V et Y349C dans l'autre chaîne lourde respective.
9. Anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lequel l'anticorps humanisé comprend
- i) une région Fc homodimère de la sous-classe IgG1 humaine éventuellement avec les mutations P329G, L234A et L235A, ou
 - ii) une région Fc homodimère de la sous-classe IgG4 humaine éventuellement avec les mutations P329G, S228P et L235E, ou
 - iii) une région Fc hétérodimère dont
 - a) un polypeptide de région Fc comprend la mutation T366W et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A et Y407V, ou
 - b) un polypeptide de région Fc comprend les mutations T366W et Y349C et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A, Y407V et S354C, ou

- c) un polypeptide de région Fc comprend les mutations T366W et S354C et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A, Y407V et Y349C,

ou

- iv) une région Fc hétérodimère de la sous-classe IgG4 humaine dont les deux polypeptides de région Fc comprennent les mutations P329G, L234A et L235A et

- a) un polypeptide de région Fc comprend la mutation T366W et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A et Y407V,
ou

- b) un polypeptide de région Fc comprend les mutations T366W et Y349C et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A, Y407V et S354C, ou

- c) un polypeptide de région Fc comprend les mutations T366W et S354C et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A, Y407V et Y349C,

ou

- v) une région Fc hétérodimère de la sous-classe IgG4 humaine dont les deux polypeptides de région Fc comprennent les mutations P329G, S228P et L235E et

- a) un polypeptide de région Fc comprend la mutation T366W et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A et Y407V,
ou

- b) un polypeptide de région Fc comprend les mutations T366W et Y349C et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A, Y407V et S354C, ou

- c) un polypeptide de région Fc comprend les mutations T366W et S354C et l'autre polypeptide de région Fc comprend les mutations T366S, L368A,

Y407V et Y349C.

10. Formulation pharmaceutique comprenant un anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
11. Anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation comme médicament.
12. Anticorps humanisé selon l'une quelconque des revendications 6 à 9 pour une utilisation dans le traitement d'un trouble neurologique.
13. Anticorps humanisé pour une utilisation selon la revendication 12, dans lequel le trouble neurologique est choisi dans le groupe constitué par un trouble de neuropathie, une maladie neurodégénérative, un cancer, un trouble de maladie oculaire, un trouble épileptique, une maladie de stockage lysosomal, une amyloïdose, une maladie virale ou microbienne, une ischémie, un trouble du comportement et une inflammation du SNC.