

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42622 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; A61P 35/00; C07K 16/28; C07K 14/47; C07K 16/18; A61P 37/04**
- (43) Date de publication : **30.11.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **42622**
- (22) Date de Dépôt : **27.05.2016**
- (30) Données de Priorité : **28.05.2015 US 201562167582 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/034549 27.05.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Mereo BioPharma 5, Inc., 800 Chesapeake Drive Redwood City, CA 94063-4748 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **GURNEY, Austin ; XIE, Ming-Hong**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16800775.5**
-
- (54) Titre : **AGENTS DE LIAISON À TIGIT ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des agents qui se lient spécifiquement à TIGIT. Les agents de liaison à TIGIT peuvent comprendre des polypeptides, des anticorps et/ou des agents bispécifiques. L'invention concerne également des procédés d'utilisation de ces agents pour améliorer la réponse immunitaire et/ou pour le traitement de maladies telles que le cancer.

Revendications

1. Anticorps qui se lie spécifiquement au domaine extracellulaire de TIGIT humain, qui comprend une CDR1
5 de chaîne lourde comprenant TSDYAWN (SEQ ID NO : 57), une CDR2 de chaîne lourde comprenant YISYSGSTSYNPSLRS (SEQ ID NO : 58), et une CDR3 de chaîne lourde comprenant ARRQVGLGFAY (SEQ ID NO : 59), et une CDR1 de chaîne légère comprenant KASQDVSTAVA (SEQ ID NO : 60), une CDR2 de
10 chaîne légère comprenant SASYRYT (SEQ ID NO : 61), et une CDR3 de chaîne légère comprenant QQHYSTP (SEQ ID NO : 62).

2. Anticorps selon la revendication 1, qui comprend une
15 région variable de chaîne lourde ayant au moins 95 % d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 67 et une région variable de chaîne légère ayant au moins 95 % d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 68 ; l'anticorps comprenant facultativement une région variable de chaîne lourde
20 comprenant SEQ ID NO : 67 et une région variable de chaîne légère comprenant SEQ ID NO : 68.

3. Anticorps selon la revendication 1 ou la revendication 2, qui est un anticorps monoclonal, un
25 anticorps humanisé, un anticorps chimérique, un anticorps bispécifique, un anticorps IgG1, un anticorps IgG2, un anticorps IgG4, ou un fragment d'anticorps comprenant un site de liaison d'antigène.

4. Anticorps selon la revendication 1 ou la revendication 2, qui comprend une séquence d'acides aminés de chaîne lourde de SEQ ID NO : 70 et une séquence d'acides aminés de chaîne légère de SEQ ID NO : 72.

5

5. Anticorps qui se lie spécifiquement au domaine extracellulaire de TIGIT humain, qui comprend :

(a) la région variable de chaîne lourde codée par le plasmide déposé à l'ATCC sous la référence PTA-122346 et la région variable de chaîne légère codée par le plasmide déposé à l'ATCC sous la référence PTA-122347 ; ou

10

(b) la chaîne lourde codée par le plasmide déposé à l'ATCC sous la référence PTA-122346 et la chaîne légère codée par le plasmide déposé à l'ATCC sous la référence PTA-122347.

15

6. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, qui :

(a) inhibe la liaison de TIGIT au récepteur de poliovirus (PVR) ;

20

(b) inhibe ou bloque l'interaction entre TIGIT et PVR ;

(c) inhibe la signalisation de TIGIT ;

(d) inhibe l'activation de TIGIT ;

(e) inhibe la phosphorylation de TIGIT ; et/ou

25

(f) diminue l'expression de surface cellulaire de TIGIT.

7. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, qui induit et/ou amplifie une réponse immunitaire.

30

8. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, qui :

(a) augmente l'immunité à médiation cellulaire ;

(b) augmente l'activité des lymphocytes T ;

35

(c) augmente l'activité des lymphocytes T cytolytiques (CTL) ;

(d) augmente l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) ;

- (e) augmente la production d'IL-2 et/ou le nombre de cellules productrices d'IL-2 ;
- (f) augmente la production d'IFN-gamma et/ou le nombre de cellules productrices d'IFN-gamma ;
- 5 (g) augmente une réponse immunitaire de type Th1 ;
- (h) diminue la production d'IL-4 et/ou le nombre de cellules productrices d'IL-4 ;
- (i) diminue la production d'IL-10 et/ou le nombre de cellules productrices d'IL-10 ;
- 10 (j) diminue une réponse immunitaire de type Th2 ;
- (k) inhibe et/ou diminue l'activité suppressive des lymphocytes T régulateurs (Treg) ; et/ou
- (l) inhibe et/ou diminue l'activité suppressive de cellules myéloïdes suppressives (MDSC).
- 15
9. Agent hétérodimère comprenant l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
10. Agent bispécifique comprenant :
- 20 a) un premier bras qui se lie spécifiquement à TIGIT, et
- b) un deuxième bras,
- dans lequel le premier bras comprend un anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
- 25
11. Agent bispécifique selon la revendication 10, dans lequel le deuxième bras :
- (a) comprend un site de liaison d'antigène d'un anticorps ; ou
- 30 (b) se lie spécifiquement à PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, OX-40 ou GITR ; ou
- (c) se lie spécifiquement à un antigène tumoral ; ou
- (d) comprend un agent immunothérapeutique ; facultativement dans lequel l'agent immunothérapeutique
- 35 est choisi dans le groupe constitué des suivants : facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF), facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), interleukine 2 (IL-2),

- interleukine 3 (IL-3), interleukine 12 (IL-12), interleukine 15 (IL-15), B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), ligand de 4-1BB, GITRL, OX-40L, anticorps anti-CD3, anticorps anti-CTLA4, anticorps anti-PD-1, anticorps anti-PD-L1, anticorps anti-GITR, anticorps anti-OX-40, anticorps anti-4-1BB, anticorps anti-LAG-3 et anticorps anti-TIM-3.
12. Cellule comprenant ou produisant l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou l'agent bispécifique selon la revendication 10 ou la revendication 11.
13. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou l'agent bispécifique selon la revendication 10 ou la revendication 11, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
14. Molécule de polynucléotide isolée comprenant un polynucléotide qui code pour l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou l'agent bispécifique selon la revendication 10 ou la revendication 11.
15. Vecteur comprenant le polynucléotide selon la revendication 14.
16. Cellule comprenant le polynucléotide selon la revendication 14 ou le vecteur selon la revendication 15.
17. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou l'agent bispécifique selon la revendication 10 ou la revendication 11, pour utilisation dans le traitement d'un cancer chez un sujet, le cancer étant, de préférence, choisi dans le groupe constitué des suivants : cancer colorectal, cancer de l'ovaire, cancer du pancréas, cancer du poumon, cancer du foie, cancer du sein, cancer du rein, cancer de la

prostate, cancer gastro-intestinal, mélanome, cancer du col de l'utérus, cancer de la vessie, glioblastome et cancer de la tête et du cou.

- 5 18. Anticorps ou agent bispécifique pour utilisation selon la revendication 17, le traitement comprenant en outre l'administration d'au moins un agent immunothérapeutique supplémentaire ; l'agent immunothérapeutique étant facultativement choisi dans le
- 10 groupe constitué de : GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-2, IL-3, IL-12, IL-15, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), ligand de 4-1BB, GITRL, ligand d'OX-40, anticorps anti-CD3, anticorps anti-CTLA-4, anticorps anti-PD-1, anticorps anti-PD-L1, anticorps anti-GITR, anticorps anti-OX-40, anticorps
- 15 anti-4-1BB, anticorps anti-LAG-3, et anticorps anti-TIM-3.