

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42825 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61P 37/06**
- (43) Date de publication : **30.09.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **42825**
- (22) Date de Dépôt : **16.09.2016**
- (30) Données de Priorité : **18.09.2015 US 201562220442 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/052040 16.09.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Cephalon, Inc., (41) 30092020 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 (US)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP 16774750.0**
- (72) Inventeur(s) : **POULTON, Lynn, Dorothy ; POLLARD, Matthew ; DOYLE, Anthony, G. ; COOKSEY, Bridget, Ann ; PANDE, Vanya ; CLARKE, Adam, William**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**

(54) Titre : **ANTICORPS SE LIANT SPÉCIFIQUEMENT À TL1A**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps variants exprimés par recombinaison qui présentent une affinité accrue pour TL1A et une puissance améliorée par rapport à l'anticorps parent à partir duquel ils ont été dérivés. Les anticorps inhibent l'interaction entre le TL1A et le récepteur de mort 3 (DR3). Les anticorps, ou une composition de ces derniers, peuvent être utilisés pour traiter une ou plusieurs affections parmi l'asthme, la BPCO, la fibrose pulmonaire, la fibrose kystique, la maladie intestinale inflammatoire, une maladie gastro-intestinale associée à la fibrose kystique, la maladie de Crohn, la colite, la colite ulcéreuse, le syndrome du côlon irritable, l'œsophagite à éosinophiles, la dermatite atopique, l'eczéma, la sclérodermie, l'arthrite ou la polyarthrite rhumatoïde.

Revendications

1. Anticorps recombinant qui se lie spécifiquement au ligand de type TNF 1A (TL1A) et comprend une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3 et une région variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4.
2. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante de chaîne lourde d'IgG1 humaine, la région constante de chaîne lourde d'IgG1 humaine comprenant facultativement SEQ ID NO : 42, SEQ ID NO : 43, SEQ ID NO : 44, SEQ ID NO : 62, SEQ ID NO : 63, SEQ ID NO : 64, SEQ ID NO : 65, ou SEQ ID NO : 66.
3. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante de chaîne lourde d'IgG4 humaine, la région constante de chaîne lourde d'IgG4 humaine comprenant facultativement SEQ ID NO : 45, SEQ ID NO : 46, SEQ ID NO : 47, ou SEQ ID NO : 69.
4. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante de chaîne lourde d'IgG2 humaine, la région constante de chaîne lourde d'IgG2 humaine comprenant facultativement SEQ ID NO : 67, SEQ ID NO : 68, SEQ ID NO : 70, ou SEQ ID NO : 71.
5. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante lambda de chaîne légère humaine.
6. Anticorps recombinant selon la revendication 5, l'anticorps recombinant comprenant une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 61.
7. Anticorps recombinant selon la revendication 2 ou 6, l'anticorps recombinant comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 60.
8. Composition, comprenant l'anticorps recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
9. Anticorps recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour utilisation dans le traitement d'une maladie des voies respiratoires, de l'asthme, de la BPCO, de la sarcoïdose pulmonaire, de la rhinite allergique, de la fibrose pulmonaire, de la mucoviscidose, d'une maladie gastro-intestinale, d'une affection abdominale inflammatoire, de la colite, de la recto-colite hémorragique, de l'œsophagite à éosinophiles, d'une maladie gastro-intestinale associée à la mucoviscidose, du syndrome du côlon irritable, de la maladie de Crohn, de l'arthrite, de la polyarthrite rhumatoïde, d'une maladie cutanée, de la dermatite atopique, de l'eczéma, ou de la sclérodermie.
10. Anticorps recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour utilisation dans le traitement de l'asthme.

Revendications

1. Anticorps recombinant qui se lie spécifiquement au ligand de type TNF 1A (TL1A) et comprend une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3 et une région variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4.
2. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante de chaîne lourde d'IgG1 humaine, la région constante de chaîne lourde d'IgG1 humaine comprenant facultativement SEQ ID NO : 42, SEQ ID NO : 43, SEQ ID NO : 44, SEQ ID NO : 62, SEQ ID NO : 63, SEQ ID NO : 64, SEQ ID NO : 65, ou SEQ ID NO : 66.
3. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante de chaîne lourde d'IgG4 humaine, la région constante de chaîne lourde d'IgG4 humaine comprenant facultativement SEQ ID NO : 45, SEQ ID NO : 46, SEQ ID NO : 47, ou SEQ ID NO : 69.
4. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante de chaîne lourde d'IgG2 humaine, la région constante de chaîne lourde d'IgG2 humaine comprenant facultativement SEQ ID NO : 67, SEQ ID NO : 68, SEQ ID NO : 70, ou SEQ ID NO : 71.
5. Anticorps recombinant selon la revendication 1, l'anticorps comprenant une région constante lambda de chaîne légère humaine.
6. Anticorps recombinant selon la revendication 5, l'anticorps recombinant comprenant une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 61.
7. Anticorps recombinant selon la revendication 2 ou 6, l'anticorps recombinant comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 60.
8. Composition, comprenant l'anticorps recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
9. Anticorps recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour utilisation dans le traitement d'une maladie des voies respiratoires, de l'asthme, de la BPCO, de la sarcoïdose pulmonaire, de la rhinite allergique, de la fibrose pulmonaire, de la mucoviscidose, d'une maladie gastro-intestinale, d'une affection abdominale inflammatoire, de la colite, de la recto-colite hémorragique, de l'œsophagite à éosinophiles, d'une maladie gastro-intestinale associée à la mucoviscidose, du syndrome du côlon irritable, de la maladie de Crohn, de l'arthrite, de la polyarthrite rhumatoïde, d'une maladie cutanée, de la dermatite atopique, de l'eczéma, ou de la sclérodermie.
10. Anticorps recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour utilisation dans le traitement de l'asthme.

11. Procédé *in vitro* de détection de TL1A (i) sur la surface de cellules mononucléaires de sang périphérique (PBMC), comprenant la mise en contact de l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 avec des PBMC isolés à partir d'un sujet, la détection de l'anticorps lié à TL1A sur la surface des PBMC et, facultativement, la quantification du taux de TL1A sur les PBMC, (ii) dans le sérum sanguin, comprenant la mise en contact de l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 avec du sérum sanguin obtenu à partir d'un sujet, la détection de l'anticorps lié à TL1A dans le sérum et, facultativement, la quantification du taux de TL1A dans le sérum sanguin ou (iii) dans un échantillon de tissu isolé à partir d'un sujet, comprenant la mise en contact de l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 avec un tissu isolé à partir d'un sujet pour former un complexe anticorps-TL1A, et la détection du complexe dans le tissu.

12. Cellule transformée qui exprime l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

13. Polynucléotide comportant une séquence d'acide nucléique codant pour un anticorps selon la revendication 1, comprenant une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3 et une deuxième séquence d'acide nucléique codant pour une région variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4.