

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43368 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; A61P 35/00; C07K 16/46; C07K 16/28; C07K 16/18**
- (43) Date de publication : **30.09.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **43368**
- (22) Date de Dépôt : **02.12.2016**
- (30) Données de Priorité : **04.12.2015 EP 15197999**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/079575 02.12.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP 16808971.2
- (72) Inventeur(s) : **BUYSE, Marie-Ange ; ZINZALLA, Vittoria ; KUENKELE, Klaus-Peter ; CROMIE, Karen ; STAELENS, Stephanie ; STRUBBE, Beatrijs**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

-
- (54) Titre : **POLYPEPTIDES BIPARATOPIQUES ANTAGONISTES DE LA SIGNALISATION WNT DANS DES CELLULES TUMORALES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux polypeptides de liaison réactifs en réaction croisée avec LRP5/LRP6 biparatopiques, et plus spécifiquement de nouvelles constructions de domaines variables uniques d'immunoglobuline réactives en réaction croisée avec LRP5/LRP6 biparatopiques qui peuvent inhiber les voies de signalisation Wnt. L'invention concerne également des séquences spécifiques de ces polypeptides, leurs procédés de production et des procédés pour les utiliser, y compris des procédés de traitement de maladies telles que le cancer.

REVENDICATIONS

1. Polypeptide qui se lie spécifiquement à LRP5 et LRP6, comprenant

- un premier domaine variable unique d'immunoglobuline sélectionné dans le groupe des domaines variables uniques d'immunoglobuline (i) à (iii) définis en ce qu'ils comprennent les séquences CDR suivantes :

(i) :

CDR1 : TYTVG (= SEQ ID NO : 1)

10 CDR2 : AIRRRGSSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 2)

CDR3 : DTRTVALLQYRYDY (= SEQ ID NO : 3)

(ii) :

CDR1 : SYAMG (= SEQ ID NO : 4)

CDR2 : AIRRSGRRTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 5)

15 CDR3 : ARRVRSSSTRYNTGTWWWEY (= SEQ ID NO : 6)

(iii) :

CDR1 : RYTMG (= SEQ ID NO : 7)

CDR2 : AIVRSGGSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 8)

CDR3 : DRRGRGENYILLYSSGRYEY (= SEQ ID NO : 9),

20 et

- un deuxième domaine variable unique d'immunoglobuline sélectionné dans le groupe des domaines variables uniques d'immunoglobuline (iv) et (v) définis en ce qu'ils comprennent les séquences CDR
5 suivantes :

(iv) :

CDR1 : SYAMG (= SEQ ID NO : 10)

CDR2 : AISWSGGSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 11)

CDR3 : SPIPYGSLLRNRNYDY (= SEQ ID NO : 12)

10

(v) :

CDR1 : SYAMG (= SEQ ID NO : 13)

CDR2 : AISWRSGSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 14)

CDR3 : DPRGYGVAYVSAYYDY (= SEQ ID NO : 15).

2. Polypeptide selon la revendication 1 dans
15 lequel

- ledit premier domaine variable unique d'immunoglobuline comprend les séquences CDR suivantes :

CDR1 : TYTVG (= SEQ ID NO : 1)

CDR2 : AIRRRGSSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 2)

20

CDR3 : DTRTVALLQYRYDY (= SEQ ID NO : 3)

et dans lequel

- ledit deuxième domaine variable unique d'immunoglobuline comprend les séquences CDR suivantes :

CDR1 : SYAMG (= SEQ ID NO : 10)

25

CDR2 : AISWSGGSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 11)

CDR3 : SPIPYGSLLRNRNYDY (= SEQ ID NO : 12).

3. Polypeptide selon la revendication 1 dans
lequel

- ledit premier domaine variable unique
30 d'immunoglobuline comprend les séquences CDR suivantes :

CDR1 : SYAMG (= SEQ ID NO : 4)

CDR2 : AIRRSGRRTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 5)

CDR3 : ARRVRSSTRYNTGTWWWEY (= SEQ ID NO : 6)

et dans lequel

- ledit deuxième domaine variable unique

5 d'immunoglobuline comprend les séquences CDR suivantes :

CDR1 : SYAMG (= SEQ ID NO : 13)

CDR2 : AISWRSGSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 14)

CDR3 : DPRGYGVAYVSAYYEEY (= SEQ ID NO : 15).

4. Polypeptide selon la revendication 1 dans

10 lequel

- ledit premier domaine variable unique

d'immunoglobuline comprend les séquences CDR suivantes :

CDR1 : RYTMG (= SEQ ID NO : 7)

CDR2 : AIVRSGGSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 8)

15 CDR3 : DRRGRGENYILLYSSGRYEEY (= SEQ ID NO : 9)

et dans lequel

- ledit deuxième domaine variable unique

d'immunoglobuline comprend les séquences CDR suivantes :

CDR1 : SYAMG (= SEQ ID NO : 13)

20 CDR2 : AISWRSGSTYYADSVKG (= SEQ ID NO : 14)

CDR3 : DPRGYGVAYVSAYYEEY (= SEQ ID NO : 15).

5. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel lesdits domaines variables uniques d'immunoglobuline sont des domaines VHH, et de préférence des domaines VHH humanisés.

25

6. Polypeptide selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel

- ledit premier domaine variable unique

d'immunoglobuline présente la séquence d'acides aminés

30 telle que représentée par SEQ ID NO : 19 et

- ledit deuxième domaine variable unique d'immunoglobuline présente la séquence d'acides aminés telle que représentée par SEQ ID NO : 22.

5 7. Polypeptide selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans lequel

- ledit premier domaine variable unique d'immunoglobuline présente la séquence d'acides aminés telle que représentée par SEQ ID NO : 20 et

10 - ledit deuxième domaine variable unique d'immunoglobuline présente la séquence d'acides aminés telle que représentée par SEQ ID NO : 23.

8. Polypeptide selon la revendication 1 ou la revendication 4, dans lequel

15 - ledit premier domaine variable unique d'immunoglobuline présente la séquence d'acides aminés telle que représentée par SEQ ID NO : 21 et

- ledit deuxième domaine variable unique d'immunoglobuline présente la séquence d'acides aminés telle que représentée par SEQ ID NO : 23.

20 9. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel lesdits premier et deuxième domaines variables uniques d'immunoglobuline sont liés par liaison covalente par un lien peptidique, dans lequel ledit lien peptidique comprend
25 facultativement ou consiste en un troisième domaine variable unique d'immunoglobuline.

10. Polypeptide selon la revendication 9, dans lequel ledit troisième domaine variable unique d'immunoglobuline est un domaine variable unique
30 d'immunoglobuline se liant à l'albumine, et de préférence le domaine Alb11, défini par SEQ ID NO : 24.

11. Polypeptide sélectionné dans le groupe des polypeptides comprenant ou consistant en SEQ ID NO : 25, SEQ ID NO : 26 et SEQ ID NO : 27.

12. Vecteur d'expression comprenant un acide nucléique codant pour un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13. Cellule hôte portant un vecteur d'expression selon la revendication 12.

14. Méthode de préparation d'un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comprenant les étapes suivantes

- la mise en culture d'une cellule hôte selon la revendication 13 dans des conditions qui permettent l'expression d'un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ; et

- la récupération et facultativement la purification dudit polypeptide.

15. Composition pharmaceutique comprenant (i) en tant que principe actif, le polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, et (ii) un support pharmaceutiquement acceptable, et facultativement (iii) un diluant, excipient, adjuvant et/ou stabilisant.

16. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour son utilisation comme médicament dans une méthode pour le traitement, la prévention ou le soulagement d'une maladie, d'un trouble ou d'une affection chez un être humain ou un animal, de préférence pour son utilisation dans une méthode (a) pour le traitement d'un cancer, tel qu'un cancer du sein, un cancer du poumon, un cancer du

pancréas, un cancer colorectal, les sarcomes, un cancer de l'ovaire ou un carcinome hépatocellulaire, ou (b) pour le traitement d'une maladie pulmonaire idiopathique, ou (c) pour le traitement d'une
5 rétinopathie causée par une signalisation Wnt anormale.

17. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour son utilisation dans le traitement d'un cancer en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire sélectionné
10 dans le groupe consistant en les anticorps anti-PD1, les anticorps anti-PDL1, les anticorps anti-CTLA4, les anticorps anti-BTLA, les anticorps anti-LAG3 et les anticorps anti-TIM3, ou en combinaison avec un vaccin contre le cancer.