

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 44659 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61P 35/00**

(43) Date de publication :
31.12.2021

(21) N° Dépôt :
44659

(22) Date de Dépôt :
11.04.2017

(30) Données de Priorité :
12.04.2016 US 201662321476 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2017/058696 11.04.2017

(71) Demandeur(s) :
Symphogen A/S, Pederstrupvej 93 2750 Ballerup (DK)

(72) Inventeur(s) :
KOEFOED, Klaus ; LINDSTED, Trine ; GJETTING, Torben ; GALLER, Gunther Roland ; GAD, Monika ; GRANDAL, Michael Monrad ; KRAGH, Michael ; HORAK, Ivan David ; BOUQUIN, Thomas ; PEDERSEN, Mikkel Wandahl

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17717393.7**

(54) Titre : **ANTICORPS ANTI-TIM-3 ET COMPOSITIONS**

(57) Abrégé : L'invention concerne des anticorps anti-TIM-3 et des compositions d'anticorps ainsi que leur utilisation pour améliorer l'immunité chez un patient, par exemple, pour traiter un cancer.

Revendications

1. Anticorps anti-TIM-3 ou partie de liaison à l'antigène de celui-ci, où ledit anticorps comprend les séquences d'acides aminés H-CDR1-3 et L-CDR1-3 des ID SEQ N° : 7 à 12, respectivement, et où ledit anticorps ou ladite partie de liaison à l'antigène augmente la sécrétion d'IFN- γ et TNF- α dans un dosage de réaction lymphocytaire mixte unidirectionnelle.
2. Anticorps anti-TIM-3 ou partie de liaison à l'antigène selon la revendication 1, où ledit anticorps comprend une chaîne lourde (HC) et une chaîne légère (LC) dont les domaines variables ont les séquences d'acides aminés des SEQ ID N° : 15 et 4, respectivement.
3. Anticorps anti-TIM-3 ou partie de liaison à l'antigène selon la revendication 2, où ladite HC et ladite LC comprennent en outre les séquences d'acides aminés de :
 - i) SEQ ID N° : 5 et 6, respectivement ; ou
 - ii) SEQ ID N° : 25 et 6, respectivement.
4. Anticorps anti-TIM-3 selon la revendication 1, où ledit anticorps comprend une HC comprenant les séquences d'acides aminés des SEQ ID N° : 15 et 25, et une LC comprenant les séquences d'acides aminés des ID SEQ N° : 4 et 6.
5. Anticorps anti-TIM-3 selon la revendication 1 ou 2, où l'anticorps comprend au moins une mutation dans la région F_C, où la mutation se trouve facultativement dans une ou plusieurs positions des positions d'acides aminés de chaîne lourde 228, 233, 234 et 235, qui sont numérotés selon le schéma de numérotation IMGT, et où l'un et/ou l'autre des résidus d'acides aminés aux positions 234 et 235 sont facultativement mutés en Ala, et/ou où le résidu d'acide aminé à la position 228 est facultativement muté en Pro.
6. Anticorps anti-TIM-3 ou partie de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, où l'anticorps ou la partie a au moins une des propriétés suivantes :
 - a) se lie au TIM-3 humain avec une K_D de 23 nM ou moins telle que mesurée par résonance plasmonique de surface ;
 - b) se lie au TIM-3 du macaque crabier avec une K_D de 22 nM ou moins telle que mesurée par résonance plasmonique de surface ;
 - c) se lie au TIM-3 humain avec une EC₅₀ de 1,2 nM ou moins tel que mesuré par ELISA ;
 - d) se lie au TIM-3 du macaque crabier avec une EC₅₀ de 46 nM ou moins tel que mesuré par ELISA ;
 - e) augmente la sécrétion d'IFN- γ dans un dosage de réaction lymphocytaire mixte bidirectionnelle ;
 - f) augmente la sécrétion TNF- α par rapport à des cellules dendritiques ; et
 - g) inhibe l'interaction de TIM-3 avec la phosphatidylsérine.

- 7.** Molécule d'acide nucléique isolée comprenant une séquence nucléotidique qui code pour la chaîne lourde ou une partie de liaison à l'antigène de celle-ci et une séquence nucléotidique qui code pour la chaîne légère ou une partie de liaison à l'antigène de celle-ci de l'anticorps anti-TIM-3 ou la partie de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 8.** Vecteur comprenant la molécule d'acide nucléique isolée selon la revendication 7, où ledit vecteur comprend en outre une séquence de commande d'expression.
- 9.** Cellule hôte comprenant une séquence nucléotidique qui code pour la chaîne lourde ou une partie de liaison à l'antigène de celle-ci, et une séquence nucléotidique qui code pour la chaîne légère ou une partie de liaison à l'antigène de celle-ci, de l'anticorps anti-TIM-3 ou de la partie de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 10.** Procédé pour la production d'un anticorps anti-TIM-3 ou d'une partie de liaison à l'antigène de celui-ci, comprenant la fourniture d'une cellule hôte selon la revendication 9, la culture de ladite cellule hôte dans des conditions appropriées pour l'expression de l'anticorps ou de la partie, et l'isolement de l'anticorps résultant ou de la partie résultante.
- 11.** Molécule de liaison bispécifique ayant une partie de liaison à l'antigène d'un anticorps anti-TIM-3 selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et une partie de liaison à l'antigène d'un autre anticorps distinct.
- 12.** Anticorps anti-TIM-3 ou partie de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou molécule de liaison bispécifique selon la revendication 11, pour une utilisation dans l'amélioration de l'immunité chez un patient en ayant besoin.
- 13.** Anticorps anti-TIM-3 ou partie de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou molécule de liaison bispécifique selon la revendication 11, pour une utilisation dans le traitement du cancer chez un patient en ayant besoin.
- 14.** Anticorps, partie de liaison à l'antigène, ou molécule de liaison bispécifique pour l'utilisation selon la revendication 13, où le patient a un cancer qui provient de la peau, du poumon, de l'intestin, de l'ovaire, du cerveau, de la prostate, du rein, des tissus mous, du système hématopoïétique, de la tête et du cou, du foie, de la vessie, du sein, de l'estomac, de l'utérus, ou du pancréas.
- 15.** Anticorps, partie de liaison à l'antigène, ou molécule de liaison bispécifique pour l'utilisation selon la revendication 13, où le patient a une leucémie, un lymphome hodgkinien, un lymphome non hodgkinien, une tumeur solide, un mélanome, un cancer du poumon non à petites cellules, un cancer colorectal, ou un carcinome à cellules rénales.