

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 44665 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28**

(43) Date de publication :
29.11.2024

(21) N° Dépôt :
44665

(22) Date de Dépôt :
14.04.2017

(30) Données de Priorité :
17.02.2017 EP 17305182

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2017/059071 14.04.2017

(71) Demandeur(s) :
Ose Immunotherapeutics, 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes (FR)

(72) Inventeur(s) :
POIRIER, Nicolas ; MARY, Caroline ; VANHOVE, Bernard ; GAUTTIER, Vanessa ; THEPENIER, Virginie ; PENGAM, Sabrina

(74) Mandataire :
H&H IP LAW

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :17718881.0

(54) Titre : **DES ANTI-SIRPA ANTICORPS NOUVELLES ET LEURS UTILISATIONS THERAPEUTIQUES**

(57) Abrégé : La présente invention concerne : de nouveaux anticorps anti-SIRPa capables de bloquer spécifiquement l'interaction entre la SIRPa et le CD47, sans affecter l'interaction entre la SIRPg et le CD47 ; et leurs utilisations.

NOUVEAUX ANTICORPS ANTI-SIRPA ET LEURS APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
RENDICATIONS

5 1. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui comprend :

- un domaine variable de chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe consistant en SEQ ID NO : 27, SEQ ID NO : 28, SEQ ID NO : 29 et SEQ ID NO : 30, et

10 - un domaine variable de chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 33.

2. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon la revendication 1, qui comprend :

- un domaine variable de chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés définie dans SEQ ID NO : 30 ; et

15 - un domaine variable de chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés définie dans SEQ ID NO : 33.

3. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon la revendication 1, qui comprend :

20 - un domaine variable de chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés définie dans SEQ ID NO : 28 ; et

- un domaine variable de chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés définie dans SEQ ID NO : 33.

4. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon la revendication 1, qui comprend :

25 - un domaine variable de chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés définie dans SEQ ID NO : 29 ; et

- un domaine variable de chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés définie dans SEQ ID NO : 33.

30 5. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le domaine constant de chaîne légère consiste en la séquence de SEQ ID NO : 35.

6. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le domaine constant de chaîne lourde d'anticorps consiste en la séquence de SEQ ID NO : 34.

7. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon la revendication 1,

qui comprend :

– une chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 39, et

– une chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 45,

ou

– une chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 40, et

– une chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 45,

ou

– une chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 41, et

– une chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 45,

ou

– une chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 42, et

– une chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 45.

8. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon la revendication 7, qui comprend :

– une chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 42, et

– une chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 45.

9. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon la revendication 7, qui comprend :

– une chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 40, et

5 – une chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 45.

10. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon la revendication 7, qui comprend :

10 – une chaîne lourde comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 41, et

– une chaîne légère comprenant ou consistant en la séquence d'acides aminés SEQ ID NO : 45.

11. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon les revendications 1 à 10, pour une utilisation comme médicament.

15 12. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'une maladie choisie dans le groupe consistant en cancer, en particulier cancer inflammatoire et cancer avec des cellules myéloïdes infiltrées, en particulier avec des cellules MDSC et/ou TAM infiltrées, maladie infectieuse, maladie inflammatoire
20 chronique, maladie auto-immune, maladie neurologique, lésion cérébrale, lésion nerveuse, polyglobulie, hémochromatose, traumatisme, choc septique, maladie infectieuse chronique, en particulier Pseudomonas et CMV, fibrose, athérosclérose, obésité, diabète de type II et dysfonctionnement du greffon, ou pour une utilisation dans la vaccination.

25 13. Anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comme défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour une utilisation selon la revendication 11 ou 12, dans lequel ledit anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci est administré à un patient présentant une tumeur positive au SIRPa.

30 14. Composition pharmaceutique comprenant au moins un anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comme défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15. Produit de combinaison comprenant :

– au moins un anticorps anti-SIRPa humain ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comme défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, et

– au moins un second agent thérapeutique choisi dans le groupe consistant en agents chimiothérapeutiques, agents de radiothérapie, agents immunothérapeutiques, agents de thérapie cellulaire, antibiotiques et probiotiques ; en particulier agents immunothérapeutiques choisis dans le groupe consistant en inhibiteur ou activateur de point de contrôle des cellules immunitaires adaptatives, en particulier choisis dans le groupe consistant en anti-PDL1, anti-PD1, anti-CTLA4, anti-CD137, anti-CD2, anti-CD28, anti-CD40, anti-HVEM, anti-BTLA, anti-CD160, anti-TIGIT, anti-TIM-1/3, anti-LAG-3, anti-2B4 et anti-OX40, agoniste anti-CD40, CD40-L, agonistes TLR, anti-ICOS, ICOS-L et agonistes des récepteurs de cellule B,

pour une utilisation simultanément, séparément ou séquentiellement comme médicament.

16. Molécule d'acide nucléique isolée codant pour un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

17. Vecteur comprenant une molécule d'acide nucléique selon la revendication 16.

18. Cellule hôte isolée comprenant une molécule d'acide nucléique selon la revendication 16 et/ou vecteur selon la revendication 17.

19. Méthode *in vitro* ou *ex vivo* pour déterminer une cellule positive SIRPa chez un sujet à partir d'un échantillon biologique précédemment obtenu dudit sujet, comprenant :

i) la détermination *in vitro* de l'expression et/ou le niveau d'expression de SIRPa, dans un échantillon biologique précédemment obtenu dudit sujet en utilisant l'anticorps anti-SIRPa humain ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comme défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.