

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45035 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/17; A61K 38/20; A61K 48/00; C07K 14/705; A61K 9/127; C07K 14/54; C07K 14/545; A61K 9/00**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **45035**
- (22) Date de Dépôt : **18.05.2017**
- (30) Données de Priorité : **18.05.2016 US 201662338467 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/033395 18.05.2017**
- (71) Demandeur(s) : **ModernaTX, Inc., 200 Technology Square Cambridge, MA 02139 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **HOGE, Stephen ; BENENATO, Kerry ; PRESNYAK, Vladimir ; FREDERICK, Joshua ; HEWITT, Susannah ; BAI, Ailin ; MCFADYEN, IAIN ; KUMARASINGHE, Ellalahewage, Sathyajith**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :17727999.9

(54) Titre : **COMBINAISONS D'ARNM CODANT POUR DES POLYPEPTIDES DE MODULATION IMMUNITAIRE ET LEURS UTILISATIONS**

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions et des procédés pour la préparation, la fabrication et l'utilisation thérapeutique de combinaisons de polynucléotides immunomodulateurs (par exemple, ARNm) codant pour un polypeptide d'amorce de réponse immunitaire (par exemple, un polypeptide d'interleukine 23 (IL -23) ou un polypeptide d'interleukine 36? (IL-36-gamma)), et un polypeptide de signal de co-stimulation de réponse immunitaire (par exemple, un polypeptide OX40L).

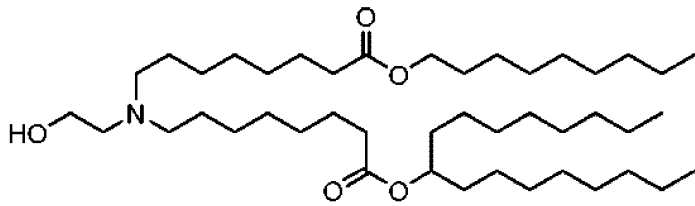
REVENDICATIONS

1. ARNm codant un polypeptide IL-23 destiné à être utilisé dans un procédé de traitement du cancer, dans lequel le traitement est en combinaison avec un ARNm codant un polypeptide IL-36-gamma.
5
2. ARNm codant un polypeptide IL-36-gamma destiné à être utilisé dans un procédé de traitement du cancer, dans lequel le traitement est en combinaison avec un ARNm codant un polypeptide IL-23.
10
3. Combinaison d'ARNm, dans laquelle un premier ARNm code un polypeptide IL-23 et un second ARNm code un polypeptide IL-36-gamma.
4. Combinaison d'ARNm selon la revendication 3, comprenant en outre un ARNm codant un polypeptide OX40L.
15
5. Combinaison d'ARNm telle que définie dans la revendication 3 ou 4, destinée à être utilisée dans un procédé de traitement du cancer.
6. ARNm destiné à être utilisé selon la revendication 1 ou 2 ou combinaison destinée à être utilisée selon la revendication 5, dans lequel le traitement comprend en outre l'administration d'un ARNm codant un polypeptide OX40L.
20
7. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le traitement et/ou la combinaison caractérise en outre un polypeptide inhibiteur de point de contrôle ou un ARNm codant un polypeptide inhibiteur de point de contrôle, dans lequel, facultativement, le polypeptide inhibiteur de point de contrôle est un anticorps anti-PD-1, un anticorps anti-PDL-1, un anticorps anti-CTLA4 ou un fragment de liaison à un antigène d'un tel anticorps qui lie spécifiquement PD-1, PD-L1 ou CTLA4, ou une combinaison de ceux-ci, en outre facultativement dans lequel le polypeptide inhibiteur de point de contrôle est sélectionné parmi les anticorps anti-OD1, le nivolumab ou le pembrolizumab, parmi les anticorps anti-PD1-L1, l'atézolizumab, l'avélumab, le
25
30

durvalumab, ou parmi les anticorps anti-CTLA-4, le trémélimumab ou l'ipilimumab ou une combinaison de ceux-ci.

5 8. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel au moins l'un des ARNm est formulé pour être encapsulé dans une nanoparticule lipidique.

10 9. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon la revendication 8, dans lequel la nanoparticule lipidique comprend un lipide aminé ionisable, dans lequel, facultativement, la nanoparticule lipidique comprend un rapport molaire de 20-60 % de lipide aminé ionisable, 5-25% de phospholipide ; 25-55% de stérol ; et 0,5-15% de lipide modifié par PEG ; et/ou, facultativement, le lipide aminé ionisable est le composé 18 :



15

10. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel au moins deux des ARNm sont formulés dans des compositions distinctes.

20 11. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel tous les ARNm sont formulés pour être encapsulés dans la même nanoparticule lipidique.

25 12. ARNm destiné à être utilisé ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 5-10, dans lequel le procédé englobe l'administration distincte d'un ou de plusieurs des ARNm en même temps ou de manière séquentielle.

13. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel
- (a) l'ARNm codant un polypeptide IL-23
- 5 (i) code à la fois un polypeptide IL-12p40 et un polypeptide IL-23p19 ;
et/ou
- (ii) code un polypeptide IL-12p40, un polypeptide IL-23p19 et un lieu positionné de manière fonctionnelle entre le polypeptide IL-12p40 et le polypeptide IL-23p19, dans lequel, facultativement, le lieu est un lieu Gly/Ser, dans lequel, facultativement, le lieu Gly/Ser comprend (GnS)_m, dans lequel n est 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
10 9, 10, 15 ou 20 et m est 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 ou 20, dans lequel, en outre, facultativement n est 6 et m est 1 ou en outre facultativement le lieu présente une séquence d'acides aminés telle que montrée dans l'une quelconque de SEQ ID NO : 136-139 ; ou
- (iii) comprend une séquence nucléotidique codant la séquence d'acides
15 aminés montrée dans SEQ ID NO : 1, 3, 4, 5 ou 140, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celles-ci, ou
- (iv) comprend la séquence nucléotidique montrée dans SEQ ID NO : 141, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celle-ci, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à la séquence nucléotidique montrée dans in SEQ ID NO : 141, ou
- 20 (v) comprend la séquence nucléotidique montrée dans SEQ ID NO : 142, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celle-ci, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à la séquence nucléotidique montrée dans in SEQ ID NO : 142 et/ou
- (b) l'ARNm codant un polypeptide IL-36-gamma
- (i) comprend une séquence nucléotidique codant la séquence d'acides
25 aminés montrée dans SEQ ID NO : 10, 12 ou 16, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celles-ci, ou
- (ii) comprend la séquence nucléotidique montrée dans SEQ ID NO : 143, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celle-ci, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à la séquence nucléotidique montrée dans in SEQ ID NO : 143 ou
- 30 (iii) comprend la séquence nucléotidique montrée dans SEQ ID NO : 144, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celle-ci, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à la séquence nucléotidique montrée dans in SEQ ID NO : 144.

14. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 4-13, dans lequel l'ARNm codant un polypeptide OX40L
- (i) comprend une séquence nucléotidique codant la séquence d'acides aminés montrée dans SEQ ID NO : 2 et 21, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celles-ci, ou
 - (ii) comprend la séquence nucléotidique montrée dans SEQ ID NO : 145, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celle-ci, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à la séquence nucléotidique montrée dans in SEQ ID NO : 145 ou
 - (iii) comprend la séquence nucléotidique montrée dans SEQ ID NO : 146, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à celle-ci, ou au moins 70 % ou 80 % identiques à la séquence nucléotidique montrée dans in SEQ ID NO : 146.
15. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'un quelconque desdits ARNm comprend en outre un ou plusieurs sites de liaison à des microARN (miR), dans lequel facultativement
- (a) un ou plusieurs desdits sites de liaison à des miR sont situés dans un 3' UTR ; et/ou
 - (b) un ou plusieurs desdits sites de liaison à des miR sont un site de liaison à miR-122, en outre facultativement un site de liaison à miR-122-3p, un site de liaison à miR-122-5p, ou l'un et l'autre ; et/ou
 - (c) l'ARNm comprend un 3' UTR comprenant au moins un site de liaison à miR-122-5p.
16. ARNm destiné à être utilisé, combinaison, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel un ou plusieurs des ARNm comprennent au moins un nucléoside chimiquement modifié, facultativement dans lequel le au moins un nucléoside chimiquement modifié est sélectionné dans le groupe constitué par la pseudouridine, la N1-méthylpseudouridine, la 5-méthylcytosine, la 5-méthoxyuridine et une combinaison de celles-ci, en outre facultativement le au moins un nucléoside chimiquement modifié est la N1-méthylpseudouridine, en outre facultativement dans lequel l'ARNm est un ARNm de N1-méthylpseudouridine complètement modifié.

17. ARNm destiné à être utilisé, ou combinaison destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 5-15, dans lequel
- 5 (a) le procédé est un procédé de réduction ou de diminution de la taille d'une tumeur ou d'inhibition d'une croissance tumorale ; et/ou
- (b) le procédé est un procédé d'induction d'une prolifération de lymphocytes T, d'induction d'une infiltration de lymphocytes T dans une tumeur, d'induction d'une réponse de lymphocytes T de mémoire, d'augmentation du nombre de cellules NK ; et/ou
- 10 (c) le procédé est un procédé
- (i) d'amorçage de cellules dendritiques ;
- (ii) de stimulation de la maturation de cellules dendritiques ;
- (iii) de favorisation d'une cytokine de cellule présentatrice d'antigène et/ou une production de chimiokine ;
- (iv) de développement ou de maintien de cellules Th17 ;
- 15 (v) d'amélioration de différenciation de Th1 et/ou de Th9 ; et
- (vi) n'importe quelle combinaison de (c) (i)-(v) ;
- (d) le procédé est un procédé d'activation, de favorisation, de stimulation ou d'amélioration de la prolifération de lymphocytes T, de la survie des lymphocytes T, du recrutement des lymphocytes T ou une combinaison de celles-ci ; et/ou
- 20 (e) le procédé est un procédé d'activation, de favorisation, de stimulation ou d'amélioration de la prolifération de lymphocytes T, de la survie des lymphocytes T, du recrutement des lymphocytes T ou une combinaison de celles-ci ;
- (f) le procédé est un procédé
- 25 (i) de favorisation ou d'amélioration de l'expansion et/ou de la fonction des lymphocytes T ;
- (ii) de favorisation ou d'amélioration du développement des cellules Th1, Th2 et/ou Th9 ;
- (iii) d'inhibition ou de suppression du développement et/ou de l'activité de Treg ;
- 30 (iv) de favorisation ou d'amélioration du développement et/ou de l'activité de cellules de mémoire ; et
- (v) n'importe quelle combinaison de (f) (i)-(iv) ;

- (g) l'administration d'un ARNm, ou d'une combinaison, au sujet a pour résultat
- (i) une augmentation du taux de granulocytes dans un ou plusieurs échantillons obtenus du sujet par rapport à un taux seuil ou par rapport au taux après l'administration d'un seul polynucléotide codant un polypeptide IL-23, un polypeptide IL-36- gamma ou un polypeptide OX40L ; (ii) une augmentation du taux de cellules dendritiques à présentation croisée dans un ou plusieurs échantillons obtenus du sujet par rapport à un taux seuil ou par rapport au taux après l'administration d'un seul polynucléotide codant un polypeptide IL-23, un polypeptide IL-36- gamma ou un polypeptide OX40L ; (iii) une augmentation du rapport des lymphocytes T effecteurs sur des lymphocytes T suppresseurs dans un ou plusieurs échantillons obtenus du sujet par rapport à un taux seuil ou par rapport au taux après l'administration d'un seul polynucléotide codant un polypeptide OX40L ; (iv) une augmentation du taux de lymphocytes T de mémoire dans un ou plusieurs échantillons obtenus du sujet par rapport à un taux seuil ou par rapport au taux après l'administration d'un seul polynucléotide codant un polypeptide OX40L ; (v) une augmentation du niveau d'expression de PDL1 dans un ou plusieurs échantillons obtenus du sujet par rapport à un taux seuil ou par rapport au taux après l'administration d'un seul polynucléotide codant un polypeptide IL-23, un polypeptide IL-36- gamma ou un polypeptide OX40L ; ou (vi) une combinaison de celles-ci ; et/ou
- (h) une ou plusieurs (i) d'une infiltration de lymphocytes T dans une tumeur du sujet, (ii) d'une infiltration de lymphocytes T dans une tumeur du sujet ; et/ou (iii) d'une réponse de lymphocytes T de mémoire chez le sujet, est une réponse immunitaire antitumorale /ou sont dirigées vers celle-ci ; et/ou
- (i) le procédé comprend une administration antitumorale d'un ou de plusieurs desdits ARNm.