

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45517 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 1/04; A61P 35/00; C07K 16/40; C07K 16/30; C07K 16/28**
- (43) Date de publication : **30.04.2021**

-
- (21) N° Dépôt : **45517**
- (22) Date de Dépôt : **21.10.2016**
- (30) Données de Priorité : **23.10.2015 EP 15191343**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/NL2016/050726 21.10.2016**
- (71) Demandeur(s) :
- **Merus N.V., Yalelaan 62 3584 CM Utrecht (NL)**
 - **Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Kloveniersburgwal 29 1011 JV Amsterdam (NL)**
 - **Ocello B.V., J.H. Oortweg 21 2333 CH Leiden (NL)**
 - **Institució Catalana de Recerca I Estudis Avançats, Passeig Lluís Companys, 23 08010 Barcelona (ES)**
 - **Fundació Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), Baldiri Reixac 10 08028 Barcelona (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **THROSBY, Mark ; LOGTENBERG, Ton ; CLEVERS, Johannes Carolus ; VRIES, Robert Gerhardus Jacob ; BATLLE, Eduard ; HERPERS, Bram**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16794080.8**

(54) Titre : **MOLÉCULES DE LIAISON INHIBANT LA CROISSANCE DE CANCER**

- (57) Abrégé : L'invention concerne des moyens et des procédés pour inhiber la croissance d'un cancer. Les moyens, dans certains modes de réalisation, comprennent des protéines et des anticorps qui se lient à une partie extracellulaire d'un membre de la famille du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) associé à la membrane et à une partie extracellulaire d'un élément d'une voie de signalisation WNT associé à la membrane. L'invention concerne en outre diverses cellules et tests qui sont utiles pour produire des protéines, des anticorps et des cellules.

1

REVENDICATIONS

1. Anticorps bispécifique qui comprend un domaine variable qui se lie à une partie extracellulaire d'un membre associé à une membrane de la famille des récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGF) et un domaine variable qui se lie à une partie extracellulaire d'un membre associé à une membrane d'une voie de signalisation WNT, dans lequel
- 5 l'anticorps bispécifique comprend des domaines variables qui se lient à l'EGFR et au récepteur 5 couplé à la protéine G contenant une répétition riche en leucine (LGR5).
- 10
2. Anticorps bispécifique selon la revendication 1, comprenant un domaine variable qui se lie à l'EGFR et un domaine variable qui se lie au LGR5
- dans lequel la chaîne VH du domaine variable qui se lie à l'EGFR
- 15 comprend la séquence d'acides aminés de la chaîne VH MF3755 telle que représentée sur la figure 1 ; ou la séquence d'acides aminés de la chaîne VH MF3755 telle que représentée sur la figure 1 ayant au plus 15, de préférence pas plus de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 et de préférence n'ayant pas plus de 5, 4, 3, 2 ou 1 insertions, délétions, substitutions d'acides aminés ou une combinaison de
- 20 celles-ci par rapport audit VH ; et
- dans lequel la chaîne VH du domaine variable qui se lie au LGR5 comprend la séquence d'acides aminés de la chaîne VH MF5816 telle que représentée sur la figure 1 ; ou la séquence d'acides aminés de la chaîne VH MF5816 telle que représentée sur la figure 1 ayant au plus 15, de préférence pas
- 25 plus de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 et de préférence n'ayant pas plus de 5, 4, 3, 2 ou 1 insertions, délétions, substitutions d'acides aminés ou une combinaison de celles-ci par rapport audit VH.

2

3. Anticorps bispécifique de la revendication 1 ou 2, destiné à être utilisé dans le traitement d'un individu qui est atteint d'un cancer.
4. Anticorps bispécifique selon la revendication 1 ou 2, à utiliser selon la revendication 3, dans lequel le cancer est un adénocarcinome.
5. Anticorps bispécifique selon la revendication 1 ou 2, à utiliser selon la revendication 3 ou la revendication 4, dans lequel le cancer est un cancer colorectal ; un cancer du pancréas ; un cancer du poumon ; un cancer du sein ;
10 un cancer du foie ; un cancer de la prostate ; un cancer des ovaires ; un cancer du col de l'utérus ; un cancer de l'endomètre ; un cancer de la tête et du cou ; un mélanome ; un cancer des testicules ; un cancer urothélial ; un cancer du rein ; un cancer de l'estomac ; ou un cancer carcinoïde.
- 15 6. Anticorps bispécifique de la revendication 1 ou 2, à utiliser selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, dans lequel le cancer est un cancer colorectal.
- 20 7. Système cellulaire comprenant l'anticorps bispécifique selon la revendication 1 ou 2, et une cellule qui exprime un membre associé à une membrane de la famille des récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGF) et qui exprime un membre associé à une membrane de la voie WNT,
dans lequel le membre associé à une membrane de la famille des récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGF) est l'EGFR et dans
25 lequel le membre associé à une membrane de la voie WNT est le LGR5.
8. Utilisation de l'anticorps bispécifique selon la revendication 1 ou 2 dans un procédé *in vitro* pour inhiber la prolifération d'une cellule qui exprime un

3

membre associé à une membrane de la famille des récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGF) et qui exprime un membre associé à une membrane de la voie WNT dans un système permettant la prolifération de la cellule, le procédé comprenant la fourniture au système de l'anticorps

5 bispécifique, dans laquelle le membre associé à une membrane de la famille des récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGF) est l'EGFR et dans lequel le membre associé à une membrane de la voie WNT est le LGR5.