

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 47496 B1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 38/00; C07K 14/79;  
C07K 14/705; A61K 39/00**

(43) Date de publication :  
**30.12.2022**

---

(21) N° Dépôt :  
**47496**

(22) Date de Dépôt :  
**15.02.2018**

(30) Données de Priorité :  
**17.02.2017 US 201762460692 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2018/018371 15.02.2018**

(71) Demandeur(s) :  
**Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Boulevard South San Francisco, California  
94080 (US)**

(72) Inventeur(s) :  
**ZUCHERO, Joy Yu ; CHEN, Xiaocheng ; DENNIS, Mark S. ; KARIOLIS,  
Mihalis ; SILVERMAN, Adam P. ; SRIVASTAVA, Ankita ; WATTS, Ryan J. ; WELLS,  
Robert C.**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18708025.4**

---

(54) Titre : **POLYPEPTIDES DE LIAISON AU RÉCEPTEUR DE TRANSFERRINE MODIFIÉS**

(57) Abrégé : L'invention concerne des polypeptides qui se lient à un récepteur de transferrine, des procédés de génération de ces polypeptides, et des procédés d'utilisation des polypeptides pour cibler une composition sur une cellule exprimant un récepteur de transferrine.

### Revendications

1. Région Fc comprenant un domaine CH3 modifié qui se lie à une protéine du récepteur de la transferrine humain 1 (TfR1) et est capable d'être transportée à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).
2. Région Fc selon la revendication 1, qui entre en compétition pour la liaison à un TfR1 humain avec l'une quelconque des SEQ ID NOS : 4 à 46, 236 à 299, 302 et 347 à 553.
3. Région Fc selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le domaine CH3 modifié se lie au domaine apical du TfR1 humain.
4. Région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le domaine CH3 modifié se lie à un épitope qui comprend l'acide aminé 208 du TfR1 humain ayant la séquence SEQ ID NO : 235.
5. Région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le domaine CH3 modifié se lie au TfR1 humain sans inhiber la liaison de la transferrine au TfR1 humain.
6. Région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le domaine CH3 modifié est joint à un Fab.
7. Région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle la région Fc est jointe à une région variable d'anticorps ou à un polypeptide thérapeutique.
8. Région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle un ensemble d'acides aminés dans un domaine CH3 est substitué pour générer le domaine CH3 modifié.

9. Région Fc selon la revendication 8, dans laquelle l'ensemble d'acides aminés comprend des résidus exposés au solvant dans le domaine CH3.

10. Région Fc selon la revendication 8 ou 9, dans laquelle le domaine CH3 modifié comprend cinq, six, sept, huit ou neuf substitutions dans un ensemble de positions d'acides aminés comprenant 157, 159, 160, 161, 162, 163, 186, 189 et 194 ; et dans laquelle les substitutions et les positions sont déterminées en référence aux acides aminés 114-220 de SEQ ID NO : 1.

11. Région Fc selon la revendication 10, dans laquelle le domaine CH3 modifié comprend en outre une, deux, trois ou quatre substitutions aux positions comprenant 153, 164, 165 et 188 ; et dans laquelle les substitutions et les positions sont déterminées en référence aux acides aminés 114 à 220 de SEQ ID NO : 1.

12. Région Fc selon la revendication 11, dans laquelle le domaine CH3 modifié comprend au moins une substitution choisie parmi les suivantes : la position 153 est Trp, Leu ou Glu ; la position 157 est Tyr ou Phe ; la position 159 est Thr ; la position 160 est Glu ; la position 161 est Trp ; la position 162 est Ser, Ala, Val ou Asn ; la position 163 est Ser ou Asn ; la position 186 est Thr ou Ser ; la position 188 est Glu ou Ser ; la position 189 est Glu ; et la position 194 est Phe.

13. Polynucléotide comprenant une séquence d'acide nucléique codant pour la région Fc de l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un vecteur ou une cellule hôte comprenant le polynucléotide.

14. Procédé de production d'une région Fc comprenant un domaine CH3 modifié, comprenant la culture d'une cellule hôte dans des conditions dans lesquelles la région Fc codée par le polynucléotide de la revendication 13 est exprimée.

15. Procédé pour améliorer la liaison d'une région Fc comprenant un domaine CH3 modifié qui comprend un site de liaison non natif à un TfR1 humain, le procédé comprenant :

(a) l'introduction d'une ou plusieurs substitutions à une ou plusieurs positions à moins de 10 Å du site de liaison non natif ; et

(b) le test du domaine CH3 modifié pour la liaison du TfR1 humain,

éventuellement dans lequel le site de liaison non natif comprend des substitutions à une ou plusieurs des positions suivantes : 157, 159, 160, 161, 162, 163, 186, 189, et 194 ; et dans lequel les substitutions et les positions sont déterminées en référence aux acides aminés 114 à 220 de SEQ ID NO : 1.

16. Procédé d'ingénierie d'un domaine CH3 d'une région Fc pour se lier à un TfR1 humain, le procédé comprenant :

(a) la modification d'un polynucléotide qui code le domaine CH3 au niveau d'une pastille de surface exposée au solvant ;

(b) l'expression d'un polypeptide comprenant le domaine CH3 modifié ; et

(c) la détermination si le domaine CH3 modifié se lie au TfR1 humain.

17. Polypeptide comprenant la région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un trouble neurologique chez un sujet, dans lequel le polypeptide est capable de délivrer un agent thérapeutique à travers la BHE pour traiter le trouble neurologique,

éventuellement dans lequel le polypeptide est conjugué à l'agent thérapeutique.

**18.** Polypeptide comprenant la région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un trouble neurologique chez un sujet, dans lequel le polypeptide transporte un agent thérapeutique à travers la BHE pour traiter le trouble neurologique.

**19.** Polypeptide pour une utilisation selon la revendication 18, dans lequel l'agent thérapeutique comprend une région variable d'anticorps ou un polypeptide thérapeutique.

**20.** Composition comprenant la région Fc selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour une utilisation dans un procédé de transcytose d'une composition à travers la BHE pour une thérapie, le procédé comprenant la mise en contact de la BHE avec la composition.