

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 47976 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61K 39/395**
- (43) Date de publication : **31.08.2023**
- 
- (21) N° Dépôt : **47976**
- (22) Date de Dépôt : **02.08.2018**
- (30) Données de Priorité : **03.08.2017 US 201762541019 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/045068 02.08.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Alector LLC, 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600 South San Francisco CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BROWN, Eric ; ROSENTHAL, Arnon ; LEE, Seung-Joo ; NIELSON, Nels P. ; PEJCHAL, Robert ; SCHWABE, Tina ; KONG, Philip ; TASSI, Ilaria**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP18759461.9**
- 
- (54) Titre : **ANTICORPS DIRIGÉS CONTRE TREM2 ET LEUR UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne d'une manière générale des compositions qui comprennent des anticorps, par ex. , des anticorps monoclonaux, des fragments d'anticorps monoclonaux, etc., qui se lient spécifiquement à une protéine TREM2, par ex. , une TREM2 de mammifère ou une TREM2 humaine, ainsi que l'utilisation de telles compositions dans la prévention, la réduction de risques, ou le traitement d'un individu en ayant besoin.

## REVENDEICATIONS

1. Anticorps qui se lie à une protéine TREM2, dans lequel l'anticorps comprend la région variable de chaîne lourde et la région variable de chaîne légère, dans lequel :
- 5 (a) la région variable de chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 64 ; et la région variable de chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 108 ; ou
- 10 (b) la région variable de chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 59 ; et la région variable de chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 112.
- 15 2. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel la région variable de chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 64 ; et la région variable de chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 108.
- 20 3. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel la région variable de chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 59 ; et la région variable de chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 112.
- 25 4. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'anticorps est de la classe IgG, de la classe IgM ou de la classe IgA.
- 30 5. Anticorps selon la revendication 4, dans lequel l'anticorps est de la classe IgG et présente un isotype IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4.
- 35 6. Anticorps selon la revendication 5, dans lequel l'anticorps comprend une ou plusieurs substitutions d'acides aminés dans la région Fc dans une position de résidu choisie

dans le groupe constitué de : C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, et toute combinaison de ceux-ci, dans lequel la numérotation des résidus est conforme à la numérotation UE  
5 ou Kabat.

7. Anticorps selon la revendication 6, dans lequel :

(a) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E430G, L234A, L235A et P331S, dans lequel  
10 la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;

b) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E430G et P331S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la  
15 numérotation UE ;

(c) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E430G et K322A, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;

(d) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E430G, A330S et P331S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;  
20

(d) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E430G, K322A, A330S et P331S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;  
25

e) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E430G, K322A et A330S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;  
30

f) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E430G, K322A et P331S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;  
35

(g) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions S267E et L328F, dans lequel la

numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;

(h) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés à la position C127S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ;

(i) la région Fc comprend une substitution d'acides aminés aux positions E345R, E430G et S440Y, dans lequel la numérotation de la position de résidu est conforme à la numérotation UE ; ou

(j) la région Fc comprend une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué des SEQ ID NOS : 146 à 156.

8. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel la protéine TREM2 est une protéine humaine.

9. Anticorps selon la revendication 8, dans lequel la protéine TREM2 est une protéine de type sauvage.

10. Anticorps selon la revendication 8, dans lequel la protéine TREM2 est un variant d'origine naturelle.

11. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel l'anticorps est un fragment d'anticorps qui se lie à une ou plusieurs protéines humaines choisies dans le groupe constitué de TREM2 humaine, un variant naturel de TREM2 humaine, et un variant de maladie de TREM2 humaine, et facultativement dans lequel le fragment d'anticorps est réticulé à un second fragment d'anticorps qui se lie à une ou plusieurs protéines humaines choisies dans le groupe constitué de TREM2 humaine, d'un variant naturel de TREM2 humaine, et d'un variant de maladie de TREM2 humaine.

12. Anticorps selon la revendication 11, dans lequel le fragment est un fragment Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv ou scFv.

13. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel l'anticorps est un anticorps bispécifique reconnaissant un premier antigène et un second antigène, dans lequel le premier antigène est la  
5 TREM2 humaine ou un variant naturel de celle-ci, et le second antigène est :

(a) un antigène facilitant le transport à travers la barrière hémato-encéphalique ;

(b) un antigène facilitant le transport à travers la  
10 barrière hémato-encéphalique choisi dans le groupe constitué du récepteur de la transferrine (TR), du récepteur de l'insuline (HIR), du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFR), des protéines 1 et 2 apparentées au récepteur des lipoprotéines de faible  
15 densité (LPR-1 et -2), du récepteur de la toxine de la diphtérie, CRM197, d'un anticorps à domaine unique de lama, TMEM 30(A), d'un domaine de transduction de protéine, TAT, Syn-B, de la pénétratine, d'un peptide poly-arginine, d'un angiopeptide, et de ANG1005 ;

(c) un agent pathogène choisi dans le groupe constitué  
20 de peptides ou de protéines pathogènes et d'acides nucléiques pathogènes, dans lequel les acides nucléiques pathogènes sont de l'ARN à expansion répétée GGCCCC (G2C4)antisens, et les peptides ou protéines pathogènes sont choisis dans le groupe  
25 constitué de bêta-amyloïde, bêta-amyloïde oligomère, plaques de bêta-amyloïde, protéine précurseur amyloïde ou fragments de celle-ci, Tau, IAPP, alpha-synucléine, TDP-43, protéine FUS, C9orf72 (cadre de lecture ouvert 72 sur le chromosome 9), protéine c9RAN, protéine prion, PrPSc, huntingtine,  
30 calcitonine, superoxyde dismutase, ataxine, ataxine 1, ataxine 2, ataxine 3, ataxine 7, ataxine 8, ataxine 10, corps de Lewy, facteur natriurétique auriculaire, polypeptide amyloïde des îlots, insuline, apolipoprotéine AI, amyloïde A sérique, médine, prolactine, transthyrétine, lysozyme,  
35 microglobuline bêta 2, gelsoline, kératoépithéline, cystatine, chaîne légère d'immunoglobuline AL, protéine S-IBM, produits de traduction non-ATG (RAN) associés à la

répétition, peptide à répétitions dipeptidiques (DPR),  
peptides à répétitions glycine-alanine (GA), peptides à  
répétitions glycine-proline (GP), peptides à répétitions  
glycine-arginine (GR), peptides à répétitions proline-  
alanine (PA), ubiquitine et peptides à répétitions proline-  
arginine (PR) ;

(d) un ligand et/ou une protéine exprimés sur des  
cellules immunitaires, dans lequel le ligand et/ou la  
protéine est choisi(e) dans le groupe constitué de CD40,  
OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-  
L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR,  
LAG-3, et phosphatidylsérine ; ou

(e) une protéine, un lipide, un polysaccharide ou un  
glycolipide exprimé(e) sur une ou plusieurs cellules  
tumorales.

14. Anticorps selon l'une quelconque des  
revendications précédentes, dans lequel l'anticorps se lie  
spécifiquement à la fois à la TREM2 humaine et à la TREM2 de  
singe cynomolgus.

15. Anticorps selon la revendication 14, dans lequel  
l'anticorps présente une constante de dissociation (KD) pour  
la TREM2 de singe cynomolgus qui varie de 50 nM à 100 pM, ou  
inférieure à 100 pM, dans lequel la KD est déterminée à une  
température de 25°C.

16. Anticorps selon l'une quelconque des  
revendications précédentes, dans lequel l'anticorps diminue  
les niveaux de plasma de TREM2 soluble *in vivo* d'au moins  
20 %.

17. Anticorps selon la revendication 16, dans lequel  
l'anticorps diminue les niveaux de plasma de TREM2 soluble  
*in vivo* en bloquant le clivage et/ou en induisant  
l'internalisation.

18. Anticorps selon la revendication 1, comprenant une chaîne lourde et une chaîne légère, dans lequel :

(a) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 198, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214 ;

(b) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 199, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214 ;

(c) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 200, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214 ;

(d) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 201, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214 ;

(e) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 202, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 215 ;

(f) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 203, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 215 ;

(g) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 204, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 215 ; ou

(h) la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 205, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 215.

19. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel :  
la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 198, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214 ; ou

la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 199, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214.

35

20. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel :

la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 200, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214 ; ou

5 la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 201, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 214.

21. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel :  
la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de  
10 SEQ ID NO : 204, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 215 ; ou

la chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 205, et la chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 215.  
15

22. Acide nucléique isolé comprenant une séquence d'acide nucléique codant pour l'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes.

20 23. Vecteur comprenant l'acide nucléique selon la revendication 22.

24. Cellule hôte isolée comprenant le vecteur selon la revendication 23.  
25

25. Procédé de production d'un anticorps qui se lie à de la TREM2, comprenant une culture de la cellule selon la revendication 24 de sorte que l'anticorps est produit, facultativement comprenant en outre une récupération de  
30 l'anticorps produit par la cellule.

26. Anticorps isolé qui se lie à de la TREM2 produit par le procédé selon la revendication 25.

35 27. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 21 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.