

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48870 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61P 19/02; A61P 25/28; C07K 16/28; A61P 31/04; A61P 27/06**
- (43) Date de publication : **31.03.2023**
- 
- (21) N° Dépôt : **48870**
- (22) Date de Dépôt : **12.07.2019**
- (30) Données de Priorité : **13.07.2018 US 201862698007 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/041614 12.07.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Alector LLC, 131 Oyster Point Boulevard, Suite 600 South San Francisco CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **ROSENTHAL, Arnon ; PEJCHAL, Robert ; SCHWABE, Tina ; KURNELLAS, Michael ; COOPER, Anthony B.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19746306.0**
- 
- (54) Titre : **ANTICORPS ANTI-SORTILINE ET LEURS MÉTHODES D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne d'une manière générale des compositions qui comprennent des anticorps, par exemple des anticorps monoclonaux, chimériques, à maturation d'affinité, humanisés, des fragments d'anticorps, etc., qui se lient spécifiquement à une protéine sortiline, par exemple une sortiline humaine ou une sortiline de mammifère, et qui présentent des caractéristiques fonctionnelles améliorées et/ou accrues, et l'utilisation de telles compositions dans la prévention, la réduction des risques, ou le traitement d'un individu qui en a besoin.

REVENDICATIONS

1. Anticorps qui se lie à une protéine sortiline humaine, dans lequel l'anticorps comprend une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 56 et une région variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 60.  
5
2. Anticorps qui se lie à une protéine sortiline humaine, dans lequel l'anticorps comprend une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 56 et une région variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 57.  
10
3. Anticorps qui se lie à une protéine sortiline humaine, dans lequel l'anticorps comprend une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 137 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 142.  
15
4. Anticorps qui se lie à une protéine sortiline humaine, dans lequel l'anticorps comprend une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 138 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 142.  
20
5. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la protéine sortiline humaine comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 81.  
25
6. Anticorps selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel l'anticorps est de la classe IgG, la classe IgM, ou la classe IgA.
- 30 7. Anticorps selon la revendication 6, dans lequel l'anticorps est de la classe IgG et possède un isotype IgG1, IgG2, IgG3, ou IgG4.
8. Anticorps selon la revendication 7, dans lequel :

- (a) l'anticorps est un isotype IgG1 ou IgG2 et la région Fc comprend une substitution d'acide aminé à la position P331S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est selon la numérotation UE ;
- (b) l'anticorps est un isotype IgG1 et la région Fc comprend des substitutions d'acides aminés aux positions L234A, L235A, et P331S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est selon la numérotation UE ;
- (c) l'anticorps est un isotype IgG1, IgG2, ou IgG4 et la région Fc comprend une substitution d'acide aminé à la position N297A, dans lequel la numérotation de la position de résidu est selon la numérotation UE ; ou
- (d) la région Fc comprend une substitution d'acide aminé aux positions S267E et L328F, dans lequel la numérotation de la position de résidu est selon la numérotation UE.

9. Anticorps selon la revendication 8, dans lequel l'anticorps est un isotype IgG1 et la région Fc comprend des substitutions d'acides aminés aux positions L234A, L235A, et P331S, dans lequel la numérotation de la position de résidu est selon la numérotation UE.

10. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel l'anticorps est un anticorps humain, un anticorps bispécifique, un anticorps monoclonal, un anticorps multivalent, ou un anticorps conjugué.

11. Anticorps selon la revendication 10, dans lequel l'anticorps est un anticorps bispécifique reconnaissant une protéine sortiline et un second antigène.

25

12. Anticorps selon la revendication 11, dans lequel le second antigène est un antigène facilitant le transport à travers la barrière hémato-encéphalique.

13. Anticorps selon la revendication 12, dans lequel le second antigène est sélectionné dans le groupe consistant en le récepteur de la transferrine (TR), le récepteur de l'insuline (HIR), le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFR), les protéines 1 et 2 apparentées au récepteur des lipoprotéines de basse densité (LPR-1 et 2), le récepteur de la toxine diphtérique, CRM197, un

30

anticorps à domaine unique de lama, TMEM 30(A), un domaine de transduction des protéines, TAT, Syn-B, la pénétratine, un peptide polyarginine, un peptide angiopép, la basigine, Glut1, CD98hc, et ANG1005.

- 5 14. Anticorps selon la revendication 1 ou 2, dans lequel l'anticorps est un fragment d'anticorps qui se lie à une protéine sortiline humaine.
15. Anticorps selon la revendication 14, dans lequel le fragment d'anticorps est un fragment Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, ou scFv.
- 10 16. Acide nucléique isolé comprenant une séquence d'acide nucléique codant pour l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.
17. Vecteur comprenant l'acide nucléique selon la revendication 16.
- 15 18. Cellule hôte isolée comprenant le vecteur selon la revendication 17.
19. Procédé de production d'un anticorps qui se lie à la sortiline, comprenant la mise en culture de la cellule hôte selon la revendication 18 de sorte à produire
- 20 l'anticorps.
20. Procédé selon la revendication 19, comprenant en outre la récupération de l'anticorps produit par la cellule hôte.
- 25 21. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
22. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour une utilisation en tant que médicament.
- 30 23. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour une utilisation dans un procédé de prévention, de réduction du risque de ou de traitement d'une maladie, d'un trouble, ou d'une lésion sélectionné(e) dans le groupe consistant

en la démence fronto-temporale, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, les crises d'épilepsie, la dystrophie rétinienne, la sclérose latérale amyotrophique, une lésion cérébrale traumatique, une lésion de la moelle épinière, la démence, un accident vasculaire cérébral, la maladie de Parkinson, la dégénérescence rétinienne, la sclérose en plaques, le choc septique, l'arthrite, l'arthrose et la douleur neuropathique.

24. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour une utilisation dans un procédé de prévention, de réduction du risque de ou de traitement d'une maladie, d'un trouble, ou d'une lésion sélectionné(e) dans le groupe consistant en la démence fronto-temporale, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, les crises d'épilepsie, la dystrophie rétinienne, la sclérose latérale amyotrophique, une lésion cérébrale traumatique, une lésion de la moelle épinière, la démence, un accident vasculaire cérébral, la maladie de Parkinson, la dégénérescence rétinienne, la sclérose en plaques, le choc septique, l'arthrite et l'arthrose.

25. Anticorps pour une utilisation selon la revendication 24, dans lequel la maladie, le trouble, ou la lésion est sélectionné(e) dans le groupe consistant en la démence fronto-temporale, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Parkinson.

26. Anticorps pour une utilisation selon la revendication 25, dans lequel la maladie, le trouble ou la lésion est la démence fronto-temporale.

27. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour une utilisation dans un procédé de prévention, de réduction du risque de ou de traitement d'un trouble inflammatoire.

28. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour une utilisation dans un procédé d'inhibition de la neuroinflammation ou d'une axonopathie caractérisée par une courte croissance axonale et une ramification aberrante chez un individu en ayant besoin.

29. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour une utilisation dans un procédé pour favoriser la cicatrisation des plaies.

5 30. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour une utilisation dans un procédé de prévention, de réduction du risque de, ou de traitement de l'arthrite chez un individu en ayant besoin.

10 31. Procédé *in vitro* d'inhibition de l'interaction entre une sortiline exprimée sur une cellule et la progranuline, le procédé comprenant l'exposition d'une cellule exprimant la sortiline à l'anticorps anti-sortiline selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou la composition pharmaceutique selon la revendication 21.

15 32. Procédé selon la revendication 31, dans lequel le procédé d'inhibition de l'interaction entre une sortiline exprimée sur une cellule et la progranuline comprend en outre la réduction du taux de sortiline exprimée sur la surface cellulaire.

20 33. Procédé selon la revendication 31 ou 32, dans lequel le procédé d'inhibition de l'interaction entre une sortiline exprimée sur une cellule et la progranuline comprend en outre l'augmentation des taux extracellulaires de progranuline.

25 34. Anticorps pour une utilisation dans l'une quelconque des revendications 23 à 26, dans lequel le procédé de prévention, de réduction du risque de ou de traitement de la maladie, du trouble, ou de la lésion comprend l'administration de l'anticorps à un individu présentant une ou plusieurs mutations dans le gène codant pour la progranuline.

30 35. Anticorps pour une utilisation selon la revendication 34, dans lequel l'individu est hétérozygote pour une ou plusieurs mutations de perte de fonction dans le gène codant pour la progranuline.

36. Anticorps pour une utilisation ou procédé selon l'une quelconque des revendications 23 à 35, dans lequel l'anticorps anti-sortiline comprend deux anticorps anti-sortiline ou plus.