

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 49727 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61P 37/00**

(43) Date de publication :
31.05.2021

(21) N° Dépôt :
49727

(22) Date de Dépôt :
07.12.2017

(30) Données de Priorité :
09.12.2016 EP 16306655

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2017/081911 07.12.2017

(71) Demandeur(s) :
OSE Immunotherapeutics, 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes (FR)

(72) Inventeur(s) :
POIRIER, Nicolas ; MARY, Caroline ; VANHOVE, Bernard ; THEPENIER, Virginie

(74) Mandataire:

ADM INTELLECTUAL PROPERTY

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17835592.1**

(54) Titre : **ANTICORPS ET POLYPEPTIDES DIRIGÉS CONTRE CD127**

(57) Abrégé : L'invention concerne le domaine des anticorps utiles dans des applications thérapeutiques et de diagnostic ciblant le CD127, la chaîne alpha du récepteur IL7, et fournit en particulier des anticorps monoclonaux humanisés contre le CD127, en particulier le CD127 humain, leurs utilisations thérapeutiques et des applications de diagnostic.

1. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci, qui se fixe spécifiquement au CD127, en particulier au CD127 humain, comprenant :

5 - une chaîne légère d'anticorps comprenant ou un domaine variable de chaîne légère d'anticorps consistant en une séquence choisie dans le groupe consistant en SEQ ID N° : 9 ; SEQ ID N° : 10 ; SEQ ID N° : 11 ; SEQ ID N° : 12 ; en particulier SEQ ID N° : 12 ; et

10 - un domaine variable de chaîne lourde d'anticorps consistant en la séquence définie dans SEQ ID N° : 7.

2. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel ledit anticorps est un anticorps monoclonal humanisé, en particulier dans lequel le domaine constant de chaîne légère d'anticorps est dérivé d'un domaine constant de chaîne légère kappa humain, en particulier dans lequel le domaine constant de chaîne légère consiste en la séquence de SEQ ID N° : 27 ou 28, et dans lequel le domaine constant de chaîne lourde d'anticorps est dérivé d'un domaine constant de chaîne lourde IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humain, en particulier d'un domaine constant de chaîne lourde IgG4 humain, en particulier dans lequel le domaine constant de chaîne lourde d'anticorps consiste en la séquence avec SEQ ID N° : 26.

3. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, dans lequel la chaîne légère d'anticorps comprend ou le domaine variable de chaîne légère d'anticorps consiste en SEQ ID N° : 12.

30 4. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, qui est un antagoniste de la signalisation IL-7R induite par l'IL-7 et qui n'induit pas l'activation de la

phosphatidylinositol 3-kinase et / ou de la voie de signalisation ERK.

5. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, qui reconnaît un épitope comprenant une séquence provenant du site 2b de CD127 et / ou perturbe la liaison de CD127 à la chaîne commune γ c des récepteurs de cytokine, en particulier qui a reconnu au moins le troisième feuillet bêta du site 2b de CD127.

10 6. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, qui n'induit pas l'internalisation de CD127 et / ou inhibe l'internalisation de CD127 induite par l'IL-7.

15 7. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, qui n'augmente pas la maturation des cellules dendritiques induite par TSLP.

20 8. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, qui a un effet durable et / ou un effet rapide, en particulier qui a un effet local rapide.

25 9. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, qui se fixe spécifiquement au CD127 humain avec une constante d'affinité KD inférieure à $5E-9$ M, déterminée par analyse par biocapteurs.

30 10. Combinaison de molécules d'acide nucléique isolées codant pour un anticorps ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en particulier une première molécule d'acide nucléique isolée comprenant ou consistant en une séquence choisie dans le groupe consistant en SEQ ID N° : 15, SEQ ID N° : 16, SEQ ID N° : 17 et SEQ ID N° : 18 ; et

une seconde molécule d'acide nucléique isolée comprenant ou consistant en la séquence de SEQ ID N° : 13.

11. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon
5 l'une quelconque des revendications 1 à 9 et / ou la combinaison de molécules d'acide nucléique isolées selon la revendication 10, et un véhicule pharmaceutique.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, adaptée à l'administration locale, en particulier à
10 l'administration sous-cutanée locale, entérique ou par voie orale, plus particulièrement pour un apport au côlon.

13. Kit comprenant une composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12 et un dispositif d'administration adapté à l'administration locale, en
15 particulier un dispositif d'administration sous-cutanée, entérique ou orale, plus particulièrement ledit dispositif comprenant une seringue pré-remplie ou un dispositif sans aiguille.

14. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de
20 celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou la combinaison de molécules d'acide nucléique isolées selon la revendication 10, ou la composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12, destiné(e) à être utilisé(e) comme médicament.

25 15. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou combinaison de molécules d'acide nucléique isolées selon la revendication 10, ou composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12, destiné(e) à être utilisé(e) selon
30 la revendication 14 pour prévenir ou traiter le rejet d'une greffe d'organe ou de tissu ou d'une maladie choisie dans le groupe consistant en maladies auto-immunes, en particulier l'arthrite rhumatoïde, la sclérodermie systémique, la sclérose en plaques, le diabète de type I, la thyroïdite

auto-immune, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren primaire, et les maladies inflammatoires, en particulier la maladie intestinale inflammatoire (MII), plus particulièrement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et l'encéphalomyélite et les maladies allergiques et maladies cancéreuses et maladies liées aux maladies liées aux transplantations et respiratoires.