

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 49971 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 38/00; A61K 45/06; A61K 39/00**
- (43) Date de publication : **31.01.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **49971**
- (22) Date de Dépôt : **22.05.2019**
- (30) Données de Priorité : **17.04.2019 US 201962835430 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/033629 22.05.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Codiak BioSciences, Inc., 35 CambridgePark Drive, Suite 500 Cambridge, MA 02140 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **DOOLEY, Kevin P. ; HARRISON, Rane A. ; XU, Ke ; HOUDE, Damian J. ; HAUPT, Sonya ; KULMAN, John D. ; WILLIAMS, Douglas E. ; MCCONNELL, Russell E. ; YOUNISS, Madeleine**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19731027.9**
-
- (54) Titre : **VÉSICULES EXTRACELLULAIRES MODIFIÉES ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des exosomes thérapeutiques enrichis avec des protéines qui sont présentes au niveau de la surface luminale des exosomes. La présente invention concerne des procédés de fabrication d'exosomes enrichis avec des protéines qui sont présentes au niveau de la surface luminale des exosomes, un procédé qui permet d'associer un peptide ou une protéine thérapeutique à la surface luminale d'exosomes, et une méthode d'utilisation, par exemple des méthodes d'utilisation thérapeutique ou diagnostique. Les procédés de fabrication entraînent la génération d'exosomes, modifiés au niveau de leur surface luminale, qui comprennent une ou plusieurs vésicules modifiées (EV), par exemple possédant des protéines d'exosomes à des concentrations supérieures à celles observées dans des exosomes de type sauvage, une modification ou un fragment de l'EV, par exemple une protéine d'exosomes ou une protéine de fusion de l'EV, par exemple une protéine d'exosomes, et une charge utile, par exemple une molécule biologiquement active telle qu'une protéine thérapeutique.

Revendications

1. Vésicule extracellulaire (VE) isolée comprenant
une molécule biologiquement active liée à une protéine
5 échafaudage,
dans laquelle la protéine échafaudage comprend un
domaine N-terminal (DN) et un domaine effecteur (DE),
dans laquelle le DN est associé à la surface
luminale de la VE et le DE est associé à la surface
10 luminale de la VE,
dans laquelle le DN comprend la séquence d'acides
aminés GGKLSK (SEQ ID n° : 203) mais ne comprend pas
une méthionine (Met) à l'extrémité N-terminale,
dans laquelle le DE comprend une lysine (Lys) à
15 son extrémité N-terminale qui est directement liée à la
lysine à l'extrémité C-terminale de la SEQ ID n° : 203
dans le DN ; et
dans laquelle la molécule biologiquement active
comprend une ou plusieurs protéine(s) hétérologue(s)
20 fusionnée(s) avec l'extrémité C-terminale de la
protéine échafaudage.
2. VE de la revendication 1, dans laquelle le DE
comprend KK, KKK, KKKK (SEQ ID n° : 151), KKKKK (SEQ ID
25 n° : 152) ou une quelconque combinaison de ceux-ci.
3. VE des revendications 1 ou 2, dans laquelle la
protéine échafaudage est liée à la molécule
biologiquement active par un lieu.

4. VE de la revendication 3, dans laquelle le lieu comprend un lieu pouvant être coupé.
- 5 5. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la protéine échafaudage comprend GGKLSKKK (SEQ ID n° : 161) ou GGKLSKKS (SEQ ID n° : 162).
- 10 6. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle la protéine échafaudage a une longueur d'au moins 8 acides aminés environ.
- 15 7. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle la molécule biologiquement active est sur la surface luminale ou dans le lumen de la VE.
8. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle la protéine échafaudage comprend en outre :
- 20 (i) un domaine transmembranaire,
(ii) un domaine extra-vésiculaire ou
(iii) à la fois (i) et (ii).
- 25 9. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle la protéine échafaudage comprend en outre un domaine transmembranaire et un domaine extra-vésiculaire et :
- 30 (i) le domaine transmembranaire se trouve entre le domaine DE de la protéine échafaudage et la molécule biologiquement active et
(ii) la molécule biologiquement active est liée au domaine extra-vésiculaire.
- 35 10. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle la molécule biologiquement active comprend :
- (a) une protéine, la protéine comprenant en option
(i) un peptide recombinant, un peptide naturel, un peptide de synthèse, un anticorps, une

- protéine de fusion ou une quelconque combinaison de ceux-ci ;
- 5 (ii) une enzyme, une cytokine, un ligand, un récepteur, un facteur de transcription ou une combinaison de ceux-ci ;
- 10 (iii) un récepteur de lymphocyte T (TCR), un corécepteur de lymphocyte T, un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), un antigène leucocytaire humain (ALH) ou un dérivé de ceux-ci ;
- 15 (iv) un antigène tumoral, en option choisi dans le groupe constitué par l'alpha-fœto-protéine (AFP), un antigène carcino-embryonnaire (CEA), un antigène de tumeur épithéliale (ETA), la mucine 1 (MUC1), la Tn-MUC1, la mucine 16 (MUC16), une tyrosinase, un antigène associé à un mélanome (MAGE), la protéine tumorale p53 (p53), le CD4, le CD8, le CD45, le CD80, le
- 20 CD86, le ligand 1 de mort programmée (PD-L1), le ligand 2 de mort programmée (PD-L2), le NY-ESO-1, le PSMA, le TAG-72, l'HER2, le GD2, la cMET, l'EGFR, la mésothéline, le VEGFR, un récepteur de l'alpha-folate, le
- 25 CE7R, l'IL-3, un antigène de testicule cancéreux, le MART-1 la gp100 et un ligand induisant l'apoptose associée au TNF ;
- (b) un polypeptide ;
- (c) un peptide ;
- 30 (d) un polynucléotide (ADN et/ou ARN) ;
- (e) un composé chimique ;
- (f) un virus, dans laquelle le virus comprend, en option, un virus adéno-associé, un parvovirus, un rétrovirus, un adénovirus ou une
- 35 quelconque combinaison de ceux-ci ;
- (g) un ionophore ;
- (h) un véhicule pour un ionophore ;
- (i) une fraction qui forme un canal ou un pore ;
- ou

(j) une quelconque combinaison de ceux-ci.

11. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 10,
la VE comprenant en outre une deuxième protéine
5 échafaudage, dans laquelle la deuxième protéine
échafaudage comprend, en option, un polypeptide de
PTGFRN, un polypeptide de BSG, un polypeptide d'IGSF2,
un polypeptide d'IGSF3, un polypeptide d'IGSF8, un
polypeptide d'ITGB1, un polypeptide d'ITGA4, un
10 polypeptide de SLC3A2, un polypeptide transporteur
d'ATP, un polypeptide d'aminopeptidase N (ANPEP), un
polypeptide d'un membre de la famille des
ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
(ENPP1), un polypeptide de néprilysine
15 (MME), un polypeptide de neuropiline-1 (NRP1) ou un
fragment de ceux-ci.

12. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 11,
dans laquelle la molécule biologiquement active est :

20 (a) un inhibiteur pour un régulateur d'un point
de contrôle négatif ou un inhibiteur pour un
partenaire de liaison d'un régulateur d'un
point de contrôle négatif, dans laquelle le
régulateur d'un point de contrôle négatif est
25 choisi, en option, dans le groupe constitué
par :

(i) la protéine 4 associée aux lymphocytes
T cytotoxiques (CTLA-4),
(ii) la protéine 1 de mort cellulaire
30 programmée (PD-1),
(iii) le gène d'activation lymphocytaire 3
(LAG-3),
(iv) la protéine 3 contenant un domaine de
type mucine et un de type
35 immunoglobuline de lymphocytes T (TIM-
3),
(v) un atténuateur des lymphocytes B et T
(BTLA),

- (vi) un immuno-récepteur de lymphocytes T avec des domaines Ig et ITIM (TIGIT),
- (vii) un suppresseur de type Ig à domaine V de l'activation des lymphocytes T (VISTA),
- 5 (viii) un récepteur A2a de l'adénosine (A2aR),
- (ix) un récepteur de type immunoglobuline de cellules tueuses (KIR),
- (x) l'indole-amine 2,3-dioxygénase (IDO),
- 10 (xi) le CD20,
- (xii) le CD39 et
- (xiii) le CD73 ;
- (b) une protéine immunogène ;
- (c) une toxine, une anatoxine ou un mutant non
- 15 toxique d'une toxine, dans laquelle
- (i) la toxine est, en option, la toxine diphtérique ou
- (ii) l'anatoxine est l'anatoxine tétanique ;
- (d) un activateur pour une molécule de co-
- 20 stimulation positive ou un activateur pour un partenaire de liaison d'une molécule de co-
- stimulation positive, dans laquelle la molécule de co-stimulation positive est choisie, en option, dans le groupe constitué
- 25 par :
- (i) un membre de la superfamille des récepteurs de TNF, en option choisi dans le groupe constitué par les : CD120a, CD120b, CD18, OX40, CD40,
- 30 récepteur de Fas, M68, CD27, CD30, 4-1BB, TRAILR1, TRAILR2, TRAILR3, TRAILR4, RANK, OCIF, récepteur de TWEAK, TACI, récepteur de BAFF, ATAR, CD271, CD269, AITR, TROY, CD358, TRAMP et XEDAR, en
- 35 option dans laquelle l'activateur pour la molécule de co-stimulation positive est un membre de la superfamille des TNF choisi, en option, dans le groupe constitué par les : TNF α , TNF-C, OX40L,

CD40L, FasL, LIGHT, TL1A, CD27L, Siva, CD153, ligand 4-1BB, TRAIL, RANKL, TWEAK, APRIL, BAFF, CAMLG, NGF, BDNF, NT-3, NT-4, ligand GITR et EDA-2 ; et

5 (ii) une molécule de co-stimulation de la superfamille des CD28 choisie, en option, parmi l'ICOS et le CD28, en option dans laquelle l'activateur pour une molécule de co-stimulation positive

10 est l'ICOSL, le CD80 ou le CD86.

13. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 12, la VE étant un exosome.

15 14. Composition pharmaceutique comprenant la VE de l'une quelconque des revendications 1 à 13 et un véhicule acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

20 15. VE de l'une quelconque des revendications 1 à 13 destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement d'une maladie chez un sujet la nécessitant.