

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53321 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/00; C07K 16/28; C07K 14/47; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2023**

(21) N° Dépôt : **53321**

(22) Date de Dépôt : **31.07.2019**

(30) Données de Priorité : **31.07.2018 EP 18186445**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/070596 31.07.2019**

(71) Demandeur(s) :
• **Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**
• **Pieris Pharmaceuticals GmbH, Zeppelinstrasse 3 85399 Hallbergmoos (DE)**

(72) Inventeur(s) :
ROTHE, Christine ; HINNER, Marlon ; PEPER, Janet ; PAVLIDOU, Marina ; PATTARINI, Lucia ; SCHOLER-DAHIREL, Alix ; OLWILL, Shane ; BEL AIBA, Rachida

(74) Mandataire :
SABA&CO

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP19746089.2

(54) Titre : **NOUVELLE PROTÉINE DE FUSION SPÉCIFIQUE À CD137 ET PD-L1**

(57) Abrégé : L'invention concerne des protéines de fusion spécifiques à la fois à CD 137 et à PD-L1, lesquelles protéines de fusion peuvent être utilisées pour co-stimuler l'activation des lymphocytes d'une manière dépendant de la cible PD-L1. De telles protéines de fusion peuvent être utilisées dans de nombreuses applications pharmaceutiques, par exemple comme agents anticancéreux et/ou modulateurs de l'immunité pour le traitement ou la prévention de maladies chez l'homme telles que différents types de tumeurs. La présente invention concerne également des procédés de fabrication des protéines de fusion selon l'invention ainsi que des compositions comprenant lesdites protéines de fusion. L'invention concerne en outre des molécules d'acide nucléique codant pour lesdites protéines de fusion et des procédés permettant de produire lesdites protéines de fusion et lesdites molécules d'acide nucléique. De plus, l'invention concerne des utilisations thérapeutiques et/ou diagnostiques desdites protéines de fusion ainsi que des compositions comprenant une ou plusieurs de telles protéines de fusion.

Demande de brevet européen N° : 19746089.2

Demandeur : Pieris Pharmaceuticals GmbH, LES LABORATOIRES SERVIER

Nos réf. : PIE16305PCTEP

REVENDEICATIONS

1. Protéine de fusion qui est capable de se lier à la fois à CD137 et à PD-L1, dans laquelle le protéine de fusion comprend deux sous-unités, dans laquelle la première sous-unité comprend une immunoglobuline de longueur totale qui est spécifique de PD-L1, et dans laquelle la seconde sous-unité comprend une mutéine de lipocaline qui est spécifique de CD137,
dans laquelle la protéine de fusion comprend des séquences d'acides aminés ayant une identité de séquence d'au moins 90 % avec les séquences d'acides aminés présentées dans SEQ ID NO : 90 et 87,
dans laquelle la chaîne lourde de l'immunoglobuline comprend le jeu suivant de séquences de CDR : GFSLSNYD (HCDR1, SEQ ID NO : 60), IWTGGAT (HCDR2, SEQ ID NO : 61), et VRDSNYRYDEPFTY (HCDR3, SEQ ID NO : 62), et la chaîne légère de l'immunoglobuline comprend le jeu suivant de séquences de CDR : QSIGTN (LCDR1, SEQ ID NO : 63), YAS (LCDR2), et QQSNSWPYT (LCDR3, SEQ ID NO : 64), et
dans laquelle la séquence d'acides aminés de la mutéine de lipocaline comprend le jeu suivant de résidus d'acides aminés mutés comparés à la séquence polypeptidique linéaire de la hNGAL mature telle que présentée dans SEQ ID NO : 2 : Gln 28 → His ; Leu 36 → Gln ; Ala 40 → Ile ; Ile 41 → Arg ; Gln 49 → Ile ; Tyr 52 → Met ; Asn 65 → Asp ; Ser 68 → Met ; Leu 70 → Lys ; Arg 72 → Asp ; Lys 73 → Asp ; Asp 77 → Met ; Trp 79 → Asp ; Arg 81 → Trp ; Cys 87 → Ser ; Asn 96 → Lys ; Tyr 100 → Phe ; Leu 103 → His ; Tyr 106 → Ser ; Lys 125 → Phe ; Ser 127 → Phe ; Tyr 132 → Glu ; et Lys 134 → Tyr.
2. Protéine de fusion selon la revendication 1, dans laquelle la séquence d'acides aminés de la mutéine de lipocaline présente une identité de séquence d'au moins 90% avec la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 42.
3. Protéine de fusion selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la séquence d'acides aminés de la mutéine de lipocaline comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 42.
4. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la seconde sous-unité est liée au niveau de l'extrémité N-terminale par l'intermédiaire

d'un lieu à l'extrémité C-terminale de chaque région constante de chaîne lourde (CH) de la première sous-unité, dans laquelle le lieu est de préférence le lieu de SEQ ID NO : 13.

5. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle l'immunoglobuline comprend une région variable de chaîne lourde et une région variable de chaîne légère comprenant les séquences d'acides aminés telles que présentées dans SEQ ID NO : 77 et 82.
6. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'immunoglobuline comprend une chaîne lourde et une chaîne légère comprenant les séquences d'acides aminés telles que présentées dans SEQ ID NO : 86 et 87.
7. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'immunoglobuline a un squelette d'IgG4, dans laquelle le squelette d'IgG4 a de préférence une ou plusieurs des mutations suivantes : S228P, N297A, F234A, L235A, M428L, N434S, M252Y, S254T, et T256E conformément à l'indice EU de Kabat.
8. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou 7, dans laquelle la protéine de fusion comprend des séquences d'acides aminés ayant une identité de séquence d'au moins 92%, d'au moins 95%, d'au moins 97%, d'au moins 98%, ou plus avec les séquences d'acides aminés telles que présentées dans les SEQ ID NO : 90 et 87.
9. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle la protéine de fusion comprend les séquences d'acides aminés telles que présentées dans SEQ ID NO : 90 et 87.
10. Molécule d'acide nucléique comprenant une séquence nucléotidique codant pour une protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle de préférence
 - (i) la molécule d'acide nucléique est liée de manière fonctionnelle à une séquence de régulation pour permettre l'expression de ladite molécule d'acide nucléique ;
ou
 - (ii) la molécule d'acide nucléique est comprise dans un vecteur ou dans un vecteur phagémide.

11. Cellule hôte contenant une molécule d'acide nucléique selon la revendication 10.
12. Procédé de production d'une protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel la protéine de fusion est produite à partir de l'acide nucléique codant pour la protéine de fusion, dans lequel la protéine de fusion est de préférence produite dans un organisme hôte bactérien ou eucaryote et est isolé de cet organisme hôte ou de sa culture.
13. Composition pharmaceutique comprenant une protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.
14. Protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour son utilisation en thérapie.
15. Protéine de fusion pour son utilisation selon la revendication 14, dans laquelle l'utilisation est dans le traitement d'un cancer.