

(12)

## PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201231178**

(51) Int. Cl. (2017.01)

(22) Datum prijave: **22.12.2012**

**C07K 14/00**

**C07K 7/00**

**C12N 7/00**

**C12N 9/00**

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:  
**28.02.2018**

(96) Evropska patentna prijava:  
**22.12.2012 EP 12824731.9**

(30) Prednostna pravica:  
**28.12.2011 PL 39759511**

(87) Objava mednarodne patentne prijave:  
**WO 2013/098755, 04.07.2013**

(86) Mednarodna patentna prijava:  
**22.12.2012 WO PCT/IB2012/057657**

(97) Objava evropskega patenta:  
**EP 2797950 B1, 18.10.2017**

(72) Izumitelji: **PIECZYKOLAN Jerzy Szczepan, PL-22-463 Radecznica, PL;  
PAWLAK Sebastian Dominik, PL-01-420 Warszawa, PL;  
ZEREK Bartłomiej Maciej, PL-97-200 Dabrowa, PL;  
ROZGA Piotr Kamil, PL-96-100 Skierniewice, PL**

(73) Imetnik: **Adamed sp. z o.o.,  
Pienkow 149, 05-152 Czosnow k/Warszawy, PL**

(74) Zastopnik: **MARK-INVENTA d.o.o., Glinška 14, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **FUZIJSKI PROTEIN PROTI RAKU**



Adamed sp. z o.o.

Pienków 149

05-152 Czosnów k/Warszawy, PL

EP 2 797 950 B1

MIP – 9585 – SI

## Fuzijski protein proti raku

### Patentni zahtevki

1. Fuzijski protein, ki vsebuje:

- domeno (a), ki vsebuje funkcionalni delec topnega zaporedja proteina hTRAIL, kjer je omenjeni protein hTRAIL predstavljen kot SEQ ID No. 90, kjer se delec prične z amino kislino na položaju iz območja hTRAIL95 do vključno hTRAIL121 in se konča z amino kislino na položaju hTRAIL121, ali homolog omenjenega funkcionalnega delca, ki ima vsaj 70% enakost zaporedja, prednostno 85% enakosti, kjer sta omenjeni funkcionalni delec ali njegov homolog zmožna sprožiti apoptotski signal v celicah sesalca po vezavi na njihove receptorje na površini celic, in
- domeno (b), ki je zaporedje citolitičnega efektorskega peptida z amfipatično konformacijo alfa-vijačnica, ki tvori pore v membrani celice; kjer je zaporedje domene (b) pripeto na C-terminus ali N-terminus domene (a).

2. Fuzijski protein po zahtevku 1, kjer je domena (a) izbrana iz skupine, ki vsebuje hTRAIL95-281, hTRAIL114-281, hTRAIL115-281, hTRAIL116-281, hTRAIL119-281 in hTRAIL121-281

3. Fuzijski protein po zahtevku 1 ali 2, v katerem je domena (b) izbrana iz skupine, ki vsebuje:

- pilosulin-1 zaporedja SEQ. No. 36,
- pilosulin-5 zaporedja SEQ. No. 37,
- 14-amino kislin dolg sintetični litični peptid zaporedja SEQ. No. 41,
- 27- amino kislin dolg peptid FFhCAP18 zaporedja SEQ. No. 43,
- BAMP-28 peptid zaporedja SEQ. No. 44,



- analog izo-oblike C litičnega peptida iz *Entamoeba histolytica* zaporedja SEQ. No. 45,
  - analoge izo-oblike A litičnega peptida iz *Entamoeba histolytica* zaporedja SEQ. No. 46,
  - analog izo-oblike B litičnega peptida iz *Entamoeba histolytica* zaporedja SEQ. No. 47,
  - delec domene HA2 hemaglutinina virusa influenza zaporedja SEQ. No. 48,
  - aktivni delec humanega perforina zaporedja SEQ. No. 54,
  - parasporin-2 z *Bacillus* zaporedja SEQ. No. 55,
  - fuzijski protein, ki vsebuje sintetični litični peptid z motivom KLLK in peptid, ki je antagonist receptorja PDGF zaporedja SEQ. No. 125,
  - analog pleurocidina zaporedja SEQ. No. 126,
  - analog pleurocidina zaporedja SEQ. No. 127, in
  - sintetični litični peptid zaporedja SEQ. No. 128.
4. Fuzijski protein po kateremkoli zahtevku od 1 do 3, ki med domeno (a) in domeno (b) ali med domenama (b) vsebuje domeno (c), ki vsebuje cepitveno mesto za proteazo, izbrano izmed zaporedja, ki ga prepozna metaloproteaza MMP, zaporedja, ki ga prepozna urokinaza uPA in in zaporedja, ki ga prepozna furin in zaporedja, ki ga prepozna naravni furin.
5. Fuzijski protein po zahtevku 4, kjer je zaporedje, ki ga prepozna metaloproteaza MMP zaporedje Pro Leu Gly Leu Ala Gly, zaporedje, ki ga prepozna urokinaza uPA je Arg Val Val Arg, zaporedje, ki ga prepozna furin je Arg Lys Lys Arg, in zaporedje, ki ga prepozna naravni furin je Arg His Arg Gln Pro Arg Gly Trp Glu Gln Leu ali His Arg Gln Pro Arg Gly Trp Glu Gln.
6. Fuzijski protein po zahtevku 4 ali 5, kjer je domena (c) kombinacija zaporedja, ki ga prepozna metaloproteaza MMP in zaporedja, ki ga prepozna urokinaza uPA, ki se nahajata drugo poleg drugega.



7. Fuzijski protein po kateremkoli zahtevku, v katerem je efektorski peptid domene (b) dodatno povezan s transportno domeno (d), izbrano iz skupine, ki vsebuje:
  - (d1) zaporedje polihistidina, ki transportira skozi celično membrano, ki vsebuje 6, 7, 8, 9, 10 ali 11 ostankov His, in
  - (d2) zaporedje poliarginin, ki transportira skozi celično membrano, ki sestoji iz 6, 7, 8, 9, 10 ali 11 ostankov Arg,
  - (d3) transportno zaporedje PD4 (protein transdukcijska domena 4) Tyr Ala Arg Ala Ala Arg Gln Ala Arg Ala,
  - (d4) transportno zaporedje, ki sestoji iz zaporedja, ki veže receptor transferina Thr His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Trp Pro, in
  - (d5) transportno zaporedje PD5 (protein transdukcijska domena 5, TAT protein) Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg,
 in njihove kombinacije.
8. Fuzijski protein po zahtevku 7, kjer se zaporedje (d) nahaja na položaju C-terminus ali N-terminus domene efektorskega peptida (b).
9. Fuzijski protein po zahtevku 7, kjer se transportna domena (d) nahaja med domeno (b) in domeno (c) ali med domeno (a) in domeno (c) ali med dvema domenama (c).
10. Fuzijski protein po zahtevku 7, kjer se zaporedje (d) nahaja na položaju C-terminus fuzijskega proteina.
11. Fuzijski protein po kateremkoli zahtevku od 4 do 10, ki med dvema domenama (c) vsebuje domeno (e), ki je linker za pripetje molekule PEG, izbrano izmed Ala Ser Gly Cys Gly Pro Glu Gly in Ala Ser Gly Cys Gly Pro Glu.
12. Fuzijski protein po kateremkoli zahtevku od 4 do 11, ki med domenami (a), (b) in/ali (c) dodatno vsebuje gibljiv sterični linker.



13. Fuzijski protein po zahtevku 12, kjer je sterični linker izbran izmed Gly Gly, Gly Gly Gly, Gly Ser Gly, Gly Gly Gly Gly Ser, Gly Gly Gly Gly Gly Ser, Gly Gly Ser Gly Gly, Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly, Gly Gly Gly Gly Ser Gly, Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser, Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly, Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly, Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Cys, Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Cys, Ser Gly Gly, enojnega ostanka glicina Gly in enojnega ostanka cisteina Cys in njihovih kombinacij.
14. Fuzijski protein po zahtevku 1, ki ima zaporedje amino kislin izbrano iz skupine, ki vsebuje zaporedja SEQ. No. 4; SEQ. No. 5; SEQ. No. 6; SEQ. No. 11; SEQ. No. 12; SEQ. No. 13; SEQ. No. 14; SEQ. No. 15; SEQ. No. 16; SEQ. No. 18; SEQ. No. 19; SEQ. No. 20; SEQ. No. 21; SEQ. No. 22; SEQ. No. 23; SEQ. No. 30; SEQ. No. 31; SEQ. No. 32; SEQ. No. 91; SEQ. No. 92; SEQ. No. 93; SEQ. No. 94; SEQ. No. 95; SEQ. No. 96; SEQ. No. 97, SEQ. No. 98 in SEQ. No. 102.
15. Fuzijski protein po kateremkoli predhodnem zahtevku, ki je rekombinantni protein.
16. Farmacevtski sestavek, ki kot aktivno učinkovino vsebuje fuzijski protein po kateremkoli zahtevku od 1 do 15 v kombinaciji s farmacevtsko sprejemljivim nosilcem.
17. Farmacevtski sestavek po zahtevku 16 v obliki za paranteralno administracijo.
18. Fuzijski protein po kateremkoli zahtevku od 1 do 15 za uporabo v zdravljenju neoplastičnih bolezni v sesalcih, vključno z ljudmi.

DIJKIĆ DUŠAN  
Zastopnik:  
Maj Inventa