

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3582806 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

07.09.2023

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

26.07.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/28 (2006 . 01)
C07K 16/32 (2006 . 01)
C07K 16/46 (2006 . 01)
A61K 39/00 (2006 . 01)
A61K 39/395 (2006 . 01)
C12N 5/16 (2006 . 01)
C12P 21/04 (2006 . 01)
C12P 21/08 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18754782.3

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

20.02.2018

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

25.12.2019

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

20.02.2018 PCT/US2018018771

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.02.2017 US US201762461146 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Dragonfly Therapeutics, Inc. , 35 Gatehouse Drive , Waltham, MA 02451 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• CHANG, Gregory, P. , 143 Saunders Street , Medford, MA 02155 , (US)
2• CHEUNG, Ann, F. , 25 Morningside Lane , Lincoln, MA 01773 , (US)
3• HANEY, William , 61 Lincoln Road , Wayland, MA 01778 , (US)
4• LUNDE, Bradley, M. , 7 Lucent Drive , Lebanon, NH 03766 , (US)
5• PRINZ, Bianca , 7 Lucent Drive , Lebanon, NH 03766 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab , Salmisaarenaukio 1 , 00180 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**HER2:TA, NKG2D:TÄ JA CD16:TA SITOVIA PROTEIINEJA
PROTEINS BINDING HER2, NKG2D AND CD16**

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Monispesifinen sitova proteiini, joka käsittää seuraavat:
 - (a) ensimmäinen antigeeniä sitova kohta, joka käsittää raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka sitoo NKG2D:tä;
 - (b) toinen antigeeniä sitova kohta, joka käsittää raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka sitoo HER2:ta; ja
 - (c) vasta-aineen Fc-domeeni tai sen osa, joka riittää CD16:n sitomiseen, jolloin ensimmäinen antigeeniä sitova kohta, toinen antigeeniä sitova kohta tai sekä ensimmäinen että toinen antigeeniä sitova kohta käsittävät raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka esiintyy samassa polypeptidissä, ja jolloin monispesifinen sitova proteiini on konfiguroitu sitomaan HER2:ta syöpäsolussa ja NKG2D:tä luonnollisessa tappajasolussa (NK) NK-solun aktivoimiseksi ja sitomaan CD16:ta NK-solussa NK-solun aktivoimiseksi.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin ensimmäinen antigeeniä sitova kohta sitoutuu NKG2D:hen ihmisillä ja ei-ihmiskädellisillä.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin ensimmäisen antigeeniä sitovan kohdan raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni esiintyvät samassa polypeptidissä.
4. Patenttivaatimuksen 1–3 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin toisen antigeeniä sitovan kohdan raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni esiintyvät samassa polypeptidissä.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen monispesifinen sitova proteiini, joka koostuu olennaisesti seuraavista:
 - (i) ensimmäinen immunoglobuliinin raskasketju, joka koostuu olennaisesti yksiketjuisesta vaihtelevasta fragmentista (scFv), joka on fuusioitu linkkerin tai vasta-aineen saranan kautta ensimmäisen Fc-domeenin N-päähän;
 - (ii) toinen immunoglobuliinin raskasketju, joka koostuu olennaisesti raskasketjun vaihtelevasta domeenista ja CH1-raskasketjun domeenista, joka liittyy toisen Fc-domeenin N-päähän; ja
 - (iii) immunoglobuliinin kevytketju, joka koostuu olennaisesti kevytketjun vaihtelevasta domeenista ja kevytketjun vakiodomeenista, jolloin:

(a) scFv käsittää raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, jotka liittyvät toisiinsa NKG2D:n sitomiseksi, ja (ii):n raskasketjun vaihteleva domeeni ja (iii):n kevytketjun vaihteleva domeeni liittyvät toisiinsa HER2:n sitomiseksi;

5 tai

(b) scFv käsittää raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, jotka liittyvät toisiinsa HER2:n sitomiseksi, ja (ii):n raskasketjun vaihteleva domeeni ja (iii):n kevytketjun vaihteleva domeeni liittyvät toisiinsa NKG2D:n sitomiseksi,

10 ja jolloin ensimmäinen ja toinen Fc-domeeni muodostavat dimeerin, joka sitoo CD16:ta.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin scFv:n raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni liittyvät toisiinsa NKG2D:n sitomiseksi, ja (ii):n raskasketjun vaihteleva domeeni ja (iii):n ja kevytketjun vaihteleva domeeni
15 liittyvät toisiinsa HER2:n sitomiseksi.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni, jotka liittyvät toisiinsa NKG2D:n sitomiseksi, estävät luonnollista ligandia kiinnittymästä NKG2D:hen ja aktivoimasta
20 sitä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin luonnollinen ligandi on LTLBP6 tai MICA.

25 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1–6 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni, jotka liittyvät toisiinsa NKG2D:n sitomiseksi, käsittävät seuraavat:

(a) raskasketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:1 kanssa;

30 (b) raskasketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:41 kanssa, ja kevytketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:42 kanssa;

(c) raskasketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:43 kanssa, ja kevytketjun vaihtelevan domeenin
35 aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:44 kanssa;

(d) raskasketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:45 kanssa, ja kevytketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:46 kanssa;

(e) raskasketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:47 kanssa, ja kevytketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:48 kanssa;

(f) raskasketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:94 kanssa, ja kevytketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:95 kanssa; tai

(g) raskasketjun vaihtelevan domeenin aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:102 kanssa, ja kevyen ketjumuuttujan domain-aminohapposekvenssi, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:103 kanssa.

10

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni, jotka liittyvät toisiinsa HER2:n sitomiseksi, käsittävät sekvenssien SEQ ID NO:50, 51 ja 52 raskasketjun CDR1-, CDR2- ja CDR3-aminohapposekvenssejä, vastaavasti, ja sekvenssien SEQ ID NO:54, 55 ja 56 kevytketjun CDR1-, CDR2 ja CDR3-aminohapposekvenssejä, vastaavasti, jolloin valinnaisesti raskasketjun vaihteleva domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:49 kanssa, ja kevytketjun vaihteleva domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:53 kanssa.

20

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni, jotka liittyvät toisiinsa HER2:n sitomiseksi, käsittävät sekvenssien SEQ ID NO:77, 78 ja 79 raskasketjun CDR1-, CDR2- ja CDR3-aminohapposekvenssejä, vastaavasti, ja sekvenssien SEQ ID NO:80, 81 ja 82 kevytketjun CDR1-, CDR2 ja CDR3-aminohapposekvenssejä, vastaavasti, jolloin valinnaisesti raskasketjun vaihteleva domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:57 kanssa, ja kevytketjun vaihteleva domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:58 kanssa.

30

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin raskasketjun vaihteleva domeeni ja kevytketjun vaihteleva domeeni, jotka liittyvät toisiinsa HER2:n sitomiseksi, käsittävät sekvenssien SEQ ID NO:83, 84 ja 85 raskasketjun CDR1-, CDR2- ja CDR3-aminohapposekvenssejä, vastaavasti, ja sekvenssien SEQ ID NO:86, 87 ja 88 kevytketjun CDR1-, CDR2 ja CDR3-aminohapposekvenssejä, vastaavasti, jolloin valinnaisesti raskasketjun vaihteleva domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:59 kanssa, ja kevytketjun vaihteleva

35

domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen sekvenssin SEQ ID NO:60 kanssa.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen monispesifinen sitova proteiini, joka käsittää
5 vasta-aineen Fc-domeenin sarana- ja CH2-domeenit, valinnaisesti ihmisen IgG1-vasta-aineen sarana- ja CH2-domeenit.
14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen monispesifinen sitova proteiini, jolloin Fc-domeeni
10 käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen ihmisen IgG1-vasta-aineen aminohappojen 234–332 kanssa, jolloin Fc-domeeni käsittää valinnaisesti aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90 % identtinen ihmisen IgG1:n Fc-domeenin kanssa ja eroaa yhdessä tai useammassa paikassa, joka valitaan seuraavista koostuvasta ryhmästä: Q347, Y349, T350, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, ja K439, numeroitu EU-indeksin
15 mukaisesti, kuten Kabatissa.
15. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen monispesifinen sitova proteiini ja farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine.
- 20 16. Solu, joka käsittää yhtä tai useampaa nukleiinihappoa, joka koodaa jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukaista monispesifistä sitovaa proteiinia.
17. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen monispesifinen sitova proteiini tai patenttivaatimuksen 15 mukainen formulaatio käytettäväksi syövän hoitomenetelmässä, jolloin
25 menetelmä käsittää monispesifisen sitovan proteiinin tai formulaation antamisen potilaalle.
18. Monispesifinen sitova proteiini tai formulaatio patenttivaatimuksen 17 mukaiseen käyttöön, jossa syöpä valitaan ryhmästä, joka koostuu rintasyövästä, munasarjasyövästä, ruokatorven syövästä, virtsarakon syövästä, mahasyövästä, sylkikanavan karsinoomasta, keuhkojen adenokarsinoomasta ja kohtusyövän aggressiivisesta muodosta, jossa kohtusyövän aggressiivinen muoto on kohdunrunkosyöpä.
30