



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20192190 T1



HR P20192190 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07K 14/54 (2006.01)
C12N 15/24 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.02.2020.

(21) Broj predmeta: P20192190T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 04.12.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016054729
Datum podnošenja međunarodne prijave: 07.03.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16708154.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.03.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016142314
Datum međunarodne objave: 15.09.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3265478 A1
Datum objave europske prijave patenta: 10.01.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3265478 B1
Datum objave europskog patenta: 11.09.2019.

(31) Broj prve prijave: 15157911

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.03.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

**DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum, Stiftung des öffentlichen
Rechts, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, DE
Eberhard Karls Universität Tübingen, Medizinische Fakultät,
Geschwister-Scholl-Platz, 72074 Tübingen, DE**

(72) Izumitelji:

**Jung Gundram, Schwabstraße 30, 72108 Rottenburg, DE
Helmut Salih, Schlosserstr. 5, 70180 Stuttgart, DE
Cornelia Lindner, Gartenstrasse 5, 88471 Laupheim, DE
Berit Lochmann, Alsenweg 26, 68305 Mannheim, DE**

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**FUZIJSKI PROTEINI KOJI SADRŽE VEŽUĆI PROTEIN I POLIPEPTID INTERLEUKIN-15 SA
SMANJENIM AFINITETOM ZA IL15RA I NJIHOVA UPOTREBA U TERAPIJI**

HR P20192190 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Fuzijski protein, **naznačen time** što sadrži:

a) vežući protein, koji sadrži najmanje jedno mjesto vezanja, gdje se mjesto vezanja veže na antigen povezan s ciljnom stanicom; i

b) polipeptid IL-15, gdje polipeptid IL-15 sadrži najmanje jednu aminokiselinsku zamjenu na jednom ili više položaja koji odgovaraju jednom ili više položaja 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 112, 113, 114, 115 i/ili 116 u aminokiselinskom slijedu prikazanom u SEQ ID NO:1

pri čemu ima smanjeni afinitet za IL-15R α u usporedbi s afinitetom divljeg tipa IL-15 sa SEQ ID NO: 1 (Uniprot broj: P40933-1),

gdje se polipeptid IL-15 veže na IL-2/IL-15R $\beta\gamma$,

gdje se vežući protein bira iz skupine koju čine protutijelo, dvovalentni fragment protutijela, jednovalentni fragment protutijela ili proteinski vežuća molekula sa svojstvima vezanja kao kod protutijela.

2. Fuzijski protein u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se proteinski vežući molekulu sa svojstvima vezanja kao kod protutijela bira iz skupine koju čine aptamer, mutein na bazi polipeptida iz lipokalinske porodice, aglutinirajuće tijelo, protein na bazi ankirinske okosnice, protein na bazi kristalinske okosnice, adnektin, avimer ili (rekombinantni) receptorski protein.

3. Fuzijski protein u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je vežući protein tako modificiran da ima povećanu aktivnost stanične citotoksičnosti (ADCC) ovisnu o protutijelu u usporedbi s istim, no nemodificiranim vežućim proteinom, gdje modificirani vežući protein može biti optimiziran u Fc i/ili gdje modificirani vežući protein može biti protutijelo, scFv-Fc fragment, bsFc-1/2 dimer ili bsFc-CH3-1/2 dimer.

4. Fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-3, **naznačen time** što vežući protein sadrži mjesto vezanja protutijela 4G7, gdje navedeni ima istovjetnost slijeda od najmanje 80%, ili najmanje 85%, ili najmanje 90%, ili najmanje 95%, ili najmanje 98%, ili najmanje 99% ili 100% u odnosu na SEQ ID NO. 5 (slijed teškog lanca varijabilne domene 4G7); i/ili što vežući protein sadrži mjesto vezanja protutijela 4G7, gdje navedeni ima istovjetnost slijeda od najmanje 80%, ili najmanje 85%, ili najmanje 90%, ili najmanje 95%, ili najmanje 98%, ili najmanje 99% ili 100% u odnosu na SEQ ID NO. 6 (slijed lakog lanca varijabilne domene 4G7).

5. Fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-4, **naznačen time** što ciljna stanica eksprimira antigen s povezan tumorima (TAA) i/ili antigen povezan s autoimunim bolestima, gdje se po mogućnosti TAA bira iz skupine koju čine CD19, CD20, CD10, CD21, CD22, CD25, CD30, CD33, CD34, CD37, CD38, CD44v6, CD45, CDw52, tirozinska kinaza 3 slična Fms (FLT-3, CD135), c-Kit (CD117), CSF1R, (CD115), CD123, CD133, PDGFR- α (CD140a), PDGFR- β (CD140b), hondroitin-sulfatni proteoglikan 4 (CSPG4, hondroitin-sulfatni proteoglikan povezan s melanomom), Muc-1, EGFR, de2-7-EGFR, EGFRvIII, proteinski blator folata, Her2neu, Her3, PSMA, PSCA, PSA, TAG-72, HLADR, IGFR, CD133, IL3R, proteinski aktivator fibroblasta (FAP), karboanhidraza IX (MN/CA IX), karcinoembrionski antigen (CEA), EpCAM, CDCP1, Derlin1, tenascin, uvojiti receptori 1-10, vaskularni antigeni VEGFR2 (KDR/FLK1), VEGFR3 (FLT4, CD309), endoglin, CLEC14, Tem1-8, Tie2, mezotelin, epitelni glikoprotein 2 (EGP2), epitelni glikoprotein 40 (EGP40), kancerozni antigen 72-4 (CA72-4), podjedinica $\alpha 2$ receptora interleukina 13, IL13R $\alpha 2$, laki lanac Igk (κ), gangliozid GD3 (GD3), gangliozid GD2 (GD2), acetilirane varijante GD2 i GD3, CD171, NCAM, α folatni receptor (α FR), Lewis(Y), fetusni acetilkolinski receptor (FAR), virusni onkogeni homolog 3 ptičje eritroblastične leukemije (ERBB3), virusni onkogeni homolog 4 ptičje eritroblastične leukemije (ERBB4), virusni onkogeni homolog 2 ptičje eritroblastične leukemije (ERBB2), receptor čimbenika rasta hepatocita (HGFR/c-Met), klaudin 18.2, klaudin 3, klaudin 4, klaudin 1, klaudin 12, klaudin 2, klaudin 5, klaudin 8, klaudin 7, klaudin 6, membranski vezani CEA, Robo4, CD138, tenascin i dodatna domena-B fibronektina; i/ili

gdje po mogućnosti ciljna stanica eksprimira antigen povezan s autoimunim bolestima, gdje se navedeni antigen bira iz skupine koju čine CD20, CD22, CD52 i TNFR, CD19, CD25, CD40, i/ili gdje je po mogućnosti ciljna stanica stanica tumora odnosno raka i/ili B-stanica.

6. Fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-5, **naznačen time** što se najmanje jednu aminokiselinsku zamjenu bira iz skupine koju čine L92D, E94K, L95D, V97D, I98D, L114D, L114E, I115D, I115E i/ili, po mogućnosti E94K, V97D i/ili I98D, najpoželjnije E94K.

7. Fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-6, **naznačen time** što se polipeptid IL-15 ne veže na IL-15R α , i/ili što je polipeptid IL-15 protein IL-15 pune duljine ili njegov fragment ili mutant, gdje navedeni fragment ili mutant ima smanjeni afinitet za IL-15R α u usporedbi s afinitetom divljeg tipa IL-15 sa SEQ ID NO: 1.

8. Fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-7, **naznačen time** što polipeptid IL-15 u najmanju ruku sadrži aminokiselinski slijed kao što je prikazan u SEQ ID NO: 4, koji sadrži najmanje jednu aminokiselinsku zamjenu na jednom ili više položaja koji odgovaraju jednom ili više položaja 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 64, 65, 66, 67 i/ili 68 u aminokiselinskom slijedu prikazanom u SEQ ID NO: 4.

9. Fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-8, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u aktiviranju efektorskih stanica koje ekspimiraju IL2/IL-15R $\beta\gamma$ ograničenom na ciljne stanice i/ili što je namijenjen upotrebi u ubijanju ciljnih stanica ograničenom na ciljne stanice, gdje posreduju efektorske stanice koje ekspimiraju IL-2/IL-15R $\beta\gamma$.

10. Fuzijski protein namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time** što je efektorska stanica NK stanica ili T-stanica, po mogućnosti NK stanica, CD8+ T-stanica, $\gamma\delta$ T-stanica ili NK T-stanica.
11. Fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-8, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju bolesti, gdje su po mogućnosti nuspojave liječenja smanjene.
- 5 12. Fuzijski protein namijenjen upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 11, **naznačen time** što je bolest proliferacijska bolest ili autoimuna bolest, gdje se po mogućnosti proliferacijsku bolest bira iz skupine koju čine rak nadbubrežne žlijezde, rak anusa, rak žučovoda, rak mokraćnog mjehura, rak kosti, tumori mozga i kralježnične moždine, rak dojke, Castlemanova bolest, rak vrata maternice, rak debelog crijeva, rak endometrija, rak jednjaka, Ewingova porodica tumora, rak oka, rak žučnog mjehura, gastrointestinalni karcinoidni tumori, gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), bolest gestacijskog trofoblasta, Hodgkinova bolest, Kaposijev sarkom, rak bubrega, rak larinksa i hipofarinksa, leukemija, akutna limfocitna leukemija (ALL), akutna mijeloidna leukemija (AML), kronična limfocitna leukemija (CLL), kronična mijeloidna leukemija (CML), kronična mijelomonocitna leukemija (CMML), rak jetre, pluća rak, rak velikih stanica pluća, rak malih stanica pluća, karcinoidni tumor pluća, limfom, limfom kože, zloćudni mezoteliom, multipli mijelom, mijelodisplastični sindrom, rak nosne šupljine i paranazalnih sinusa, rak nazofarinksa, neuroblastom, nehodgkinovski limfom, rak usne šupljine i orofarinksa, osteosarkom, rak jajnika, gušterače rak, rak penisa, tumori hipofize, rak prostate, rak rektuma, retinoblastom, rabdomiosarkom, rak slinovnice, sarkom, rak kože, rak bazalnih i pločastih stanica, melanom, rak Merkelovih stanica, rak tamkog crijeva, rak želuca, rak testisa, rak timusa, rak štitnjače, sarkom maternice, rak vagine, rak vulve, Waldenstromova makroglobulinemija ili Wilmsov tumor; ili
- 10 gdje se po mogućnosti autoimunu bolest bira iz skupine koju čine sistemni eritematozni lupus (SLE), Goodpastureov sindrom, sarkoidoza, skleroderma, reumatoidni artritis, dermatomiozitis, Sjögrenov sindrom, skleroderma, dermatomiozitis, psorijaza, vitiligo, alopecija areata, dijabetes melitus tip 1, autoimuni pankreatitis, Hashimotoov tireoiditis, Addisonova bolest, multipla skleroza, miastenija gravis, nodozni poliarteritis, idiopatska trombocitopenična purpura, hemolitička anemija, sindrom antifosfolipidnih protutijela, perniciozna anemija,
- 15 gastrointestinalne bolesti, celijakija, upalna crijevna bolest, autoimuni hepatitis ili primarna bilijarna ciroza.
13. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-8.
14. Molekula nukleinske kiseline, **naznačena time** što kodira fuzijski protein u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-8, gdje se po mogućnosti nalazi u vektoru.
15. Postupak proizvodnje fuzijskog proteina u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-8, **naznačen time** što se sastoji u upotrebi nukleinske kiseline koja kodira fuzijski protein radi ekprimiranja fuzijskog proteina u uvjetima koji omogućuju ekprimiranje fuzijskog proteina.
- 30