

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3373968 T3

(12)

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

(45)

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

17.07.2024

(97)

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

17.04.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

A61K 39/395 (2006 . 01)

A61P 35/00 (2006 . 01)

C07K 16/18 (2006 . 01)

C12P 21/08 (2006 . 01)

A61K 47/68 (2017 . 01)

A61K 47/69 (2017 . 01)

A61K 39/00 (2006 . 01)

C07K 16/30 (2006 . 01)

A61K 35/17 (2015 . 01)

A61K 45/06 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP16864859.0

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

08.11.2016

(97)

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

19.09.2018

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

08.11.2016 PCT/US2016060974

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.11.2015 US US201562253000 P

16.06.2016 US US201662350976 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• The Children's Hospital of Philadelphia , 3401 Civic Center Boulevard , Philadelphia, PA 19104 , (US)

**2• The Government of the United States of America as represented by the Secretary of the Department of Health and Human Services ,
Office of Technology Transfer 6011 Executive Boulevard, Suite 325 , Rockville, MD 20852-3804 , (US)**

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• MARIS, John, M. , c/o Children's Hospital of Philadelphia 3060 CTRB 2501 Civic Center Blvd. , Philadelphia, PA 19104 , (US)

2• BOSSE, Kristopher, R. , c/o Children's Hospital of Philadelphia 3060 CTRB 2501 Civic Center Blvd. , Philadelphia, PA 19104 , (US)

3• DIMITROV, Dimiter , c/o NCI NIH 567/152 CIP NCI-Frederick , Frederick, MD 21702 , (US)

4• ZHU, Zhongyu , c/o NCI Frederick Bldg. 567 Room 180 , Frederick, MD 21702 , (US)

5• JELEV, Dontcho, V. , 14012 Arctic Ave. , Rockville, MD 20853 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy , P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

GLYPIKAANI 2 SYÖVÄN MERKKIAINEENA JA TERAPEUTTISENA KOHTEENA

GLYPICAN 2 AS A CANCER MARKER AND THERAPEUTIC TARGET

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen, joka sitoutuu syöpäsoluun liittyvään glypikaani 2:een, käytettäväksi menetelmässä
5 glypikaani 2 (GPC2) -positiivisen syövän hoitamiseksi, jossa menetelmä käsittää vaiheen, jossa saatetaan kohteessa oleva glypikaani 2 -positiivinen syöpäsolu kosketuksiin mainitun vasta-aineen tai vasta-ainejohdannaisen kanssa, jossa vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käsittää:
10

(a) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joita koodaavat sekvenssien SEQ ID NO: 1 ja 3 mukaiset nukleinihapposekvenssit; tai

15 (b) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joilla on sekvenssien SEQ ID NO: 2 ja 4 mukaiset aminohapposekvenssit.

2. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen
20 käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa
- mainittu glypikaani 2 -positiivinen syöpäsolu on kiinteän tuumorin syöpäsolu, erityisesti keuhkosyöpäsolu, aivosyöpäsolu, pää- ja kaulasyöpäsolu, rintasyöpäsolu, ihosyöpäsolu, maksasyöpäsolu, haimasyöpäsolu, vatsasyöpäsolu, koolon-
25 syöpäsolu, munuaissyöpäsolu, peräsuolisyöpäsolu, kohtusyöpäsolu, kohdunkaulasyöpäsolu, munasarjasyöpäsolu, kivessyöpäsolu, ihosyöpäsolu tai ruokatorvisyöpäsolu, tai

30 - mainittu glypikaani 2 -positiivinen syöpäsolu on embryonaalinen syöpäsolu, tai

- mainittu syöpäsolu on sarkoomasolu, neuroblastoomasolu, rabdoidi syöpäsolu, medulloblastoomasolu tai neuroblastoomasolu.

35 3. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käytettäväksi patenttivaatimusten 1-2 mukaisesti,

jossa menetelmä edelleen käsittää vaiheen, jossa saatetaan mainittu glypikaani 2 -positiivinen syöpäsolu kosketuksiin toisen syövänvastaisen aineen tai hoidon kanssa, erityisesti:

5 - jossa mainittu toinen syövänvastainen aine tai hoito on valittu kemoterapiasta, radioterapiasta, immuuniterapiasta, hormoniterapiasta tai toksiniterapiasta, tai

10 - jossa mainittu glypikaani 2 -vasta-aine annetaan ennen mainittua toista ainetta tai hoitoa, samaan aikaan kuin mainittu ensimmäinen aine tai ennen mainittua ensimmäistä ainetta ja/tai sen jälkeen.

4. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käytettäväksi patenttivaatimusten 1-3 mukaisesti,
15 jossa mainittu glypikaani 2 -positiivinen syöpäsolu on metastoittavan syövän solu, monilääkeresistentin syövän solu tai uusiutuvan syövän solu ja/tai jossa mainittu vasta-aine on yksiketjuinen vasta-aine, yksidomeeninen vasta-aine tai kimeerinen vasta-aine tai
20 jossa mainittu vasta-ainejohdannainen on Fab-fragmentti ja/tai jossa mainittu vasta-aine on rekombinanttinen vasta-aine, jolla on spesifisyys glypikaani 2:lle ja erilliselle syöpäsolun pinta-antigeenille.

5. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen
25 käytettäväksi patenttivaatimusten 1-4 mukaisesti, jossa mainittu vasta-aine on hiiren vasta-aine, kuten IgG, tai jossa mainittu vasta-aine on humaaninen tai humanisoitu vasta-aine, erityisesti jossa mainittu humanisoitu vasta-aine on IgG.

30 6. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käytettäväksi patenttivaatimusten 1-5 mukaisesti, jossa mainittu vasta-aine edelleen käsittää siihen kytketyn antituumorilääkkeen, erityisesti

 - jossa mainittu antituumorilääke on kytketty
35 mainittuun vasta-aineeseen fotolabiilin linkkerin tai entsyymaattisesti pilkotun linkkerin avulla, tai

- jossa mainittu antituumorilääke on toksini, radioisotooppi, sytokiini tai entsyymi.

7. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käytettäväksi patenttivaatimusten 1-6 mukaisesti, jossa mainittu vasta-aine edelleen käsittää leiman, erityisesti

- jossa mainittu leima on peptidileima, entsyymi, magneettinen partikkeli, kromofori, fluoresoiva molekyyli, kemiluminesoiva molekyyli tai väriaine, ja/tai

- jossa mainittu vasta-aine on konjugoitu liposomiin tai nanopartikkeliin, erityisesti jossa mainittu vasta-aine johtaa solukuoleman aiheuttamiseen, esimerkiksi vasta-aineriippuvaisella solusytotoksisuudella tai komplementtivälitteisellä sytotoksisuudella.

8. Vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa mainittu vasta-ainejohdannainen on kimeerinen anti-geenireseptori tai bispesifinen vasta-aine.

9. Fuusioproteiini, joka käsittää:

(i) ensimmäisen yksiketjuisen vasta-aineen, joka on johdettu monoklonaalisesta vasta-aineesta, joka sitoutuu syöpäsoluun liittyvään glypikaani 2:een, jossa monoklonaalinen vasta-aine

(a) on IgG-vasta-aine;

(b) estää syöpäsolukasvua;

(c) aiheuttaa syöpäsolukuoleman; ja

(ii) toisen yksiketjuisen vasta-aineen, joka sitoutuu T- tai B-soluun;

jossa ensimmäinen yksiketjuinen vasta-aine käsittää:

(a) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joita koodaavat sekvenssien SEQ ID NO: 1 ja 3 mukaiset nukleinihapposekvenssit; tai

(b) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joilla on sekvenssien SEQ ID NO: 2 ja 4 mukaiset aminohapposekvenssit.

5 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen fuusioproteiini, jossa

- mainittu toinen yksiketjuinen vasta-aine sitoutuu T-soluun, esimerkiksi CD3:n välityksellä, tai
- mainittu toinen yksiketjuinen vasta-aine
- 10 sitoutuu B-soluun, tai
- mainittu fuusioproteiini edelleen käsittää leiman tai terapeuttisen osan.

11. Kimeerinen antigeenireseptori, joka käsittää:

15 (i) ektodomeenin, joka käsittää yksiketjuisen vasta-aineen vaihtelevan alueen, joka on johdettu monoklonaalisesta vasta-aineesta, joka sitoutuu syöpäsoluun liittyvään glypikaani 2:een, jossa mainittu monoklonaalinen vasta-aine:

- 20 (a) on IgG-vasta-aine;
- (b) estää syöpäsolukasvua;
- (c) aiheuttaa syöpäsolukuoleman, ja omaa taipuisan saranan, joka on liitetty mainitun yksiketjuisen vasta-aineen vaihtelevan alueen C-terminukseen;
- 25

(ii) transmembraanidomeenin; ja

(iii) endodomeenin, jossa mainittu endodomeeni käsittää signaalitransduktiofunktion, kun mainittu yksiketjuisen vasta-aineen vaihteleva alue on

30 kytketty glypikaani 2:een; ja jossa ensimmäinen yksiketjuinen vasta-aine käsittää:

(a) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joita koodaavat sekvenssien SEQ ID NO: 1 ja 3 mukaiset nukleinihapposekvenssit; tai

35

(b) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joilla on sek-

venssien SEQ ID NO: 2 ja 4 mukaiset aminohapposekvenssit.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen reseptori, jossa:

5 transmembraani- ja endodomeeni on johdettu samasta molekyylistä, tai

endodomeeni käsittää CD3-zetadomeenin tai korkean affiniteetin $\text{Fc}_\epsilon\text{RI}$:n, tai

taipuisa sarana on $\text{CD8}\alpha$:sta tai Ig:stä.

10 13. Solu, joka ilmentää:

- patenttivaatimusten 11-12 mukaista kimeeristä antigeenireseptoria, jossa:

endodomeeni käsittää CD3-zetadomeenin tai korkean affiniteetin $\text{Fc}_\epsilon\text{RI}$:n, tai

15 taipuisa sarana on $\text{CD8}\alpha$:sta tai Ig:stä, tai

- patenttivaatimuksen 9 mukaista fuusioproteiinia, jossa mainittu toinen yksiketjuinen vasta-aine sitoutuu CD3:een, T-soluun tai B-soluun.

20 14. Monoklonaalinen vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen, joka sitoutuu syöpäsoluun liittyvään glypikaani 2:een, jossa monoklonaalinen vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käsittää:

(a) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joita koodaavat sekvenssien SEQ ID NO: 1 ja 3 mukaiset nukleinihapposekvenssit; tai

(b) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joilla on sekvenssien SEQ ID NO: 2 ja 4 mukaiset aminohapposekvenssit.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen monoklonaalinen vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen, jossa

35 - monoklonaalinen vasta-ainejohdannainen on rekombinanttinen ScFv (yksiketjuinen vaihteleva fragmentti) -vasta-aine, Fab-fragmentti, $\text{F(ab}')_2$ -fragmentti tai Fv-fragmentti, tai

- monoklonaalinen vasta-aine on kimeerinen vasta-aine tai bispesifinen vasta-aine, ja/tai

- monoklonaalinen vasta-aine on IgG ja/tai on konjugoitu leimaan ja/tai on konjugoitu terapeuttiseen
5 aineeseen, ja/tai

- monoklonaalinen vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen edelleen käsittää leiman.

16. Hybridooma- tai muunneltu solu, joka käsittää vasta-aineen tai vasta-ainejohdannaisen, joka
10 sitoutuu syöpäsoluun liittyvään glypikaani 2:een, jossa:

(a) vasta-aine tai vasta-ainejohdannainen käsittää

(i) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja
15 kevytketjun vaihtelevan domeenin, joita koodaavat sekvenssien SEQ ID NO: 1 ja 3 mukaiset nukleinihapposekvenssit; tai

(ii) raskasketjun vaihtelevan domeenin ja kevytketjun vaihtelevan domeenin, joilla on sekvenssien SEQ ID NO: 2 ja 4 mukaiset aminohapposekvenssit; ja/tai
20

(b) vasta-ainejohdannainen on rekombinanttinen ScFv (yksiketjuinen vaihteleva fragmentti) -vasta-aine, Fab-fragmentti, F(ab')₂-fragmentti tai Fv-fragmentti, ja/tai
25

(c) vasta-aine on kimeerinen vasta-aine, bispesifinen vasta-aine tai IgG.

17. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää patenttivaatimusten 14-15 mukaisen monoklonaalisen
30 vasta-aineen.