(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta:

HR P20230528 T1

HR P20230528 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07K 16/46 (2006.01)
C07K 16/42 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.08.2023.

(21) Broj predmeta: P20230528T

(22) Datum podnošenja : 20.03.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2017056556
Datum podnošenja međunarodne prijave: 20.03.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17711223.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 20.03.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017162587
Datum međunarodne objave: 28.09.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3433280 A1
Datum objave europske prijave patenta: 30.01.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3433280 B1
Datum objave europskog patenta: 19.04.2023.

(31) Broj prve prijave: 16161740
201662433327 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 22.03.2016.
13.12.2016.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
US

(73) Nositelj patenta: **F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH**

(72) Izumitelji:
Peter Bruenker, Burgwiesenstrasse 3c, 8335 Hittnau, CH
Rebecca Croasdale-Wood, 39 college Close, Longridge, PR3 3AX Preston Lancashire, GB
Christian Klein, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, CH
Juergen Michael Schanzer, Metzstr. 26, 81667 München, DE
Kay-Gunnar Stubenrauch, Parkstrasse 1a, 82377 Penzberg, DE
Pablo Umana, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, CH
Martina Geiger, Muehlestrasse 4a, 8912 Obfelden, CH
Eric Sullivan, c/o Roche Sequencing Solutions Inc., 4300 Hacienda Drive, Pleasanton, CA 94588, US
Jigar Patel, c/o Roche Sequencing Solutions Inc., 4300 Hacienda Drive, Pleasanton, CA 94588, US

(74) Zastupnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **BISPECIFIČNE MOLEKULE T STANICA AKTIVIRANE PROTEAZOM**

HR P20230528 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu, **naznačena time, da** sadrži
   (a) prvi dio za vezanje antigena sposoban za specifično vezanje na CD3, pri čemu je prvi dio za vezanje antigena protutijelo ili njegov fragment;
   (b) drugi dio za vezanje antigena sposoban za specifično vezanje na antigen ciljne stanice, pri čemu je drugi dio za vezanje antigena protutijelo ili njegov fragment; i
   (c) maskirni dio kovalentno vezan na bispecifičnu molekulu T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu preko povezivača koji se može cijepati proteazom, pri čemu je maskirni dio sposoban za specifično vezanje na idiotip prvog ili drugog antigen veznog dijela, čime reverzibilno skriva prvi ili drugi dio za vezanje antigena, pri čemu je maskirni dio anti-idiotipski scFv.
2. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time, da** je maskirni dio kovalentno vezan na prvi dio za vezanje antigena i reverzibilno skriva prvi dio za vezanje antigena.
3. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačena time, da** je maskirni dio kovalentno vezan na varijabilnu regiju teškog lanca prvog dijela za vezanje antigena.
4. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačena time, da** je drugi dio za vezanje antigena sposoban za specifično vezanje na antigen ciljne stanice odabran iz skupine koju čine FolR1, HER1, HER2 i mezotelin.
5. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačena time, da** su prvi i drugi dio za vezanje antigena spojeni jedan s drugim, po izboru preko peptidnog povezivača.
6. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačena time, da** nadalje sadrži Fc domenu sastavljenu od prve i druge podjedinice sposobne za stabilno udruživanje.
7. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema patentnom zahtjevu 6, **naznačena time, da** je Fc domena IgG, osobito IgG_1 ili IgG_4, Fc domena.
8. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 6 ili 7, **naznačena time, da** Fc domena pokazuje smanjeni afinitet vezanja na Fc receptor i/ili smanjenu efektorsku funkciju, u usporedbi s nativnom IgG_1 Fc domenom.
9. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačena time, da** maskirni dio sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži:
   (a) aminokiselinski slijed regije CDR H1 koja određuje komplementarnost teškog lanca SYGVS (SEQ ID NO: 26);
   (b) aminokiselinski slijed regije CDR H2 IIWGDGSTNYHSALIS (SEQ ID NO: 27);
   (c) aminokiselinski slijed regije CDR H3 GITTVVDDYYAMDY (SEQ ID NO: 28); i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži:
      (d) aminokiselinski slijed lakog lanca (CDR L)1 RASENIDSYLA (SEQ ID NO: 29);
      (e) aminokiselinski slijed regije CDR L2 AATFLAD (SEQ ID NO: 30); i
      (f) aminokiselinski slijed regije CDR L3 QHYYSTPYT (SEQ ID NO: 31).
10. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačena time, da** povezivač koji se može cijepati proteazom sadrži najmanje jedan slijed za prepoznavanje proteaze.
11. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema patentnom zahtjevu 10, **naznačena time, da** povezivač koji se može cijepati proteazom sadrži slijed za prepoznavanje proteaze RQARVVNG (SEQ ID NO: 36).
12. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačena time, da** je prvi dio za vezanje antigena sposoban za specifično vezanje na CD3 i sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži:
   a) aminokiselinski slijed regije CDR H1 koja određuje komplementarnost teškog lanca TYAMN (SEQ ID NO: 44);
   b) aminokiselinski slijed regije CDR H2 RIRSKYNNYATYYADSVKG (SEQ ID NO: 45); i
   c) aminokiselinski slijed regije CDR H3 HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 46); i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži:
      d) aminokiselinski slijed lakog lanca (CDR L)1 GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 17);
      e) aminokiselinski slijed regije CDR L2 GTNKRAP (SEQ ID NO: 18); i
      f) aminokiselinski slijed regije CDR L3 ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 19).
13. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačena time, da** je prvi dio za vezanje antigena sposoban za specifično vezanje na CD3 i sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 43 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 55.

14. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13, **naznačena time, da** je drugi dio za vezanje antigena sposoban za specifično vezanje na FolR1 i sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži:
    a) aminokiselinski slijed regije CDR H1 koja određuje komplementarnost teškog lanca NAWMS (SEQ ID NO: 14);
    b) aminokiselinski slijed regije CDR H2 RIKSKTDGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 15); i
    c) aminokiselinski slijed regije CDR H3 PWEWSWYDY (SEQ ID NO: 16); i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži:
    d) aminokiselinski slijed lakog lanca (CDR L)1 GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 17);
    e) aminokiselinski slijed regije CDR L2 GTNKRAP (SEQ ID NO: 18); i
    f) aminokiselinski slijed regije CDR L3 ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 19).
15. Polipeptid specifičan za idiotip za reverzibilno skrivanje mjesta vezivanja molekule anti-CD3 antigena, **naznačen time, da** je polipeptid specifičan za idiotip anti-idiotip scFv, pri čemu je polipeptid specifičan za idiotip kovalentno vezan za molekulu preko peptidnog povezivača.
16. Polipeptid specifičan za idiotip prema patentnom zahtjevu 15, **naznačen time, da** povezivač je povezivač koji se može cijepati proteazom.
17. Polipeptid specifičan za idiotip prema patentnom zahtjevu 15 ili patentnom zahtjevu 16, **naznačen time, da** peptidni povezivač sadrži najmanje jedno mjesto za prepoznavanje proteaze.
18. Polipeptid specifičan za idiotip prema patentnom zahtjevu 17, **naznačen time, da** povezivač koji se može cijepati proteazom sadrži slijed za prepoznavanje proteaze RQARVVNG (SEQ ID NO: 36).
19. Polipeptid specifičan za idiotip prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 17 ili 18, **naznačen time, da** molekula je bispecifična molekula koja aktivira T-stanicu.
20. Polipeptid specifičan za idiotip prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 19, **naznačen time, da** sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži:
    (a) aminokiselinski slijed regije CDR H1 koja određuje komplementarnost teškog lanca SYGVS (SEQ ID NO: 26);
    (b) aminokiselinski slijed regije CDR H2 IIWGDGSTNYHSALIS (SEQ ID NO: 27);
    (c) aminokiselinski slijed regije CDR H3 GITTVVDDYYAMDY (SEQ ID NO: 28); i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži:
        (d) aminokiselinski slijed lakog lanca (CDR L)1 RASENIDSYLA (SEQ ID NO: 29);
        (e) aminokiselinski slijed regije CDR L2 AATFLAD (SEQ ID NO: 30); i
        (f) aminokiselinski slijed regije CDR L3 QHYYSTPYT (SEQ ID NO: 31).
21. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** sadrži bispecifičnu molekulu T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14 ili polipeptid specifičan za idiotip prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 20 te farmaceutski prihvatljiv nosač.
22. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, polipeptid specifičan za idiotip prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 20 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 21, **naznačen time, da** su za upotrebu kao lijek.
23. Bispecifična molekula T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu za upotrebu prema patentnom zahtjevu 22, **naznačena time, da** je lijek za liječenje ili odgađanje napredovanja raka, liječenje ili odgađanje napredovanja bolesti povezane s imunološkim sustavom ili pojačavanje ili stimuliranje imunosnog odgovora ili funkcije kod pojedinca.
24. Izolirani polinukleotid, **naznačen time, da** kodira bispecifičnu molekulu T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu za vezanje antigena prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14 ili polipeptid specifičan za idiotip prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 20.
25. Vektor, posebice ekspresijski vektor, **naznačen time, da** sadrži polinukleotid prema patentnom zahtjevu 24.
26. Stanica domaćina, **naznačena time, da** sadrži polinukleotid prema patentnom zahtjevu 24 ili vektor prema patentnom zahtjevu 25.
27. Postupak proizvodnje bispecifične molekule T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu ili polipeptida specifičnog za idiotip, **naznačen time, da** obuhvaća korake a) uzgoja stanice domaćina prema patentnom zahtjevu 26 pod uvjetima prikladnim za ekspresiju bispecifične molekule T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu ili polipeptida specifičnog za idiotip i b) obnavljanje bispecifične molekule T stanice koja se može aktivirati proteazom i aktivirati T stanicu ili polipeptida specifičnog za idiotip.