

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3749346 T3

(12)

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

(45)

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

04.09.2024

(97)

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

10.07.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/28 (2006 . 01)
C07K 16/32 (2006 . 01)
A61K 39/395 (2006 . 01)
A61K 38/17 (2006 . 01)
C07K 14/705 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP19750602.5

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

08.02.2019

(97)

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

16.12.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

08.02.2019 PCT/US2019017330

(30)

Etuoiikeus - Prioritet - Priority

08.02.2018 US US201862628161 P

08.08.2018 US US201862716259 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Dragonfly Therapeutics, Inc. , 180 3rd Avenue, Sixth Floor , 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• GRINBERG, Asya , 37 Follen Road , Lexington, MA 02421 , (US)
4• HANEY, William , 61 Lincoln Road , Wayland, MA 01778 , (US)
5• LUNDE, Bradley, M. , 7 Lucent Drive , Lebanon, NH 03766 , (US)
6• PRINZ, Bianka , 7 Lucent Drive , Lebanon, NH 03766 , (US)
7• FALLON, Daniel , Winchester, MA 01890 , (US)
8• WEI, Ronnie , Weston, MA 02493 , (US)
9• O'NEIL, Steven , Wayland, MA 01778 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

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

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

NKG2D-RESEPTORIIN KOHDISTUVAT VASTA-AINEEN VAIHTELEVAN DOMEENIN YHDISTELMÄT
ANTIBODY VARIABLE DOMAIN COMBINATIONS TARGETING THE NKG2D RECEPTOR

Patenttivaatimukset

1. Anti-NKG2D-vasta-aine tai sen antigeeniä sitova osa, joka käsittää
vasta-aineen raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID
NO:48 mukaisen komplementaarisuutta määrittelevän alueen 1 (CDR1)
5 aminohapposekvenssin, sekvenssin SEQ ID NO:30 mukaisen komplementaarisuutta
määrittelevän alueen 2 (CDR2) aminohapposekvenssin ja sekvenssin SEQ ID NO:44
mukaisen komplementaarisuutta määrittelevän alueen 3 (CDR3) aminohapposekvenssin;
ja vasta-aineen kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID
NO:32 CDR1-aminohapposekvenssin, sekvenssin SEQ ID NO:33 CDR2-
10 aminohapposekvenssin ja sekvenssin SEQ ID NO:34 CDR3-aminohapposekvenssin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen anti-NKG2D-vasta-aine tai sen antigeeniä sitova osa,
jossa
vasta-aineen raskasketjun vaihteleva domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on
15 vähintään 90-prosenttisesti identtinen sekvenssin SEQ ID NO:7 kanssa, ja vasta-aineen
kevytketjun vaihteleva domeeni käsittää aminohapposekvenssin, joka on vähintään 90-
prosenttisesti identtinen sekvenssin SEQ ID NO:8 kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen anti-NKG2D-vasta-aine tai sen antigeeniä sitova
20 osa, jossa vasta-aineen raskasketjun vaihteleva domeeni käsittää
 - a. sekvenssin SEQ ID NO:29 CDR1-aminohapposekvenssin, sekvenssin SEQ ID
NO:30 CDR2-aminohapposekvenssin ja sekvenssin SEQ ID NO:31 CDR3-
aminohapposekvenssin tai
 - 25 b. sekvenssin SEQ ID NO:48 CDR1-aminohapposekvenssin, sekvenssin SEQ ID
NO:30 CDR2-aminohapposekvenssin ja sekvenssin SEQ ID NO:71 CDR3-
aminohapposekvenssin.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen anti-NKG2D-vasta-aine tai sen antigeeniä sitova
30 osa, jossa vasta-aineen raskasketjun vaihteleva domeeni käsittää
 - a. sekvenssin SEQ ID NO:29 CDR1-aminohapposekvenssin, sekvenssin SEQ ID
NO:30 CDR2-aminohapposekvenssin ja sekvenssin SEQ ID NO:77 CDR3-
aminohapposekvenssin tai
 - 35 b. sekvenssin SEQ ID NO:48 CDR1-aminohapposekvenssin, sekvenssin SEQ ID
NO:30 CDR2-aminohapposekvenssin ja sekvenssin SEQ ID NO:78 CDR3-
aminohapposekvenssin.

5. Proteiini, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukaisen anti-NKG2D-vasta-
aineen tai sen antigeeniä sitovan osan, ja immunoglobuliinimolekyylin antigeeniä sitovan
lisäkohdan, joka osallistuu antigeenin sitomiseen.
- 5 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen proteiini, jossa antigeeniä sitova lisäkohta sitoo
kasvaimeen liittyvää antigeeniä.
7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen proteiini, jossa antigeeniä sitova lisäkohta käsittää
vasta-aineen raskasketjun vaihtelevan domeenin
10 jossa anti-NKG2D-vasta-aineen vasta-aineen raskasketjun vaihteleva domeeni tai sen
antigeeniä sitova osa esiintyy ensimmäisessä polypeptidissä, joka käsittää lisäksi
ensimmäisen vasta-ainevakioalueen, ja antigeeniä sitovan lisäkohdan vasta-aineen
raskasketjun vaihteleva domeeni esiintyy toisessa polypeptidissä, joka käsittää lisäksi
toisen vasta-ainevakioalueen.
- 15 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen proteiini, jossa ensimmäinen vasta-ainevakioalue ja
toinen vasta-ainevakioalue
- (a) muodostavat kompleksin, joka pystyy sitomaan CD16:ta
20 (b) kumpikin käsittävät sarana-, CH2- ja CH3-domeenit ja/tai
(c) kumpikin käsittävät CH1-, sarana-, CH2- ja CH3-domeenit.
9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen proteiini, jossa ensimmäisen vasta-
ainevakioalueen ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssit ovat kukin
25 vähintään 90-prosenttisesti identtisiä ihmisen IgG1-vakioalueen kanssa, ja valinnaisesti
jossa
- a. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-
vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Q347, Y349, L351, S354, E356,
30 E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, K392, T394, D399, S400, D401, F405,
Y407, K409, T411 tai K439 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-
ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen
aminohapposekvenssistä sijainnissa Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364,
T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411 tai K439
35 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä
- b. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-
vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa T366, ja toisen vasta-
ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen

aminohapposekvenssistä sijainnissa T366, L368 tai Y407 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä

c. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa T366, L368 tai Y407 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa T366

d. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 tai T411 tai mistä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi poikkeaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 tai T411 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä

e. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 tai T411 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 tai T411 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä

f. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa L351, D399, S400 tai Y407 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa T366, N390, K392, K409 tai T411 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä

g. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa T366, N390, K392, K409 tai T411 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa L351, D399, S400 tai Y407 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä

h. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Q347, Y349, K360 tai K409 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Q347, E357, D399 tai F405 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä

i. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Q347, E357, D399 tai F405 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Y349, K360, Q347 tai K409 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä

- j. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa K370, K392, K409 tai K439 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa D356, E357 tai D399 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä
- k. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa D356, E357 tai D399 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa K370, K392, K409 tai K439 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä
- l. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa L351, E356, T366 tai D399 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Y349, L351, L368, K392 tai K409 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä
- m. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa Y349, L351, L368, K392 tai K409 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa L351, E356, T366 tai D399 tai missä tahansa niiden yhdistelmässä
- n. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä sijainnissa S354C-substituutiolla, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä Y349C-substituutiolla
- o. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä Y349C-substituutiolla, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä S354C-substituutiolla
- p. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä K360E- ja K409W-substituutioilla, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä Q347R, D399V- ja F405T-substituutioilla
- q. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä Q347R, D399V- ja F405T-substituutioilla, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä K360E- ja K409W-substituutioilla
- r. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T366W-substituutiolla, ja toisen vasta-

ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T366S, T368A- ja Y407V-substituutioilla

s. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T366S, T368A- ja Y407V-substituutioilla, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T366W-substituutiolla

t. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T350V, L351Y, F405A- ja Y407V-substituutioilla, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T350V, T366L, K392L- ja T394W-substituutioilla tai

u. ensimmäisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T350V, T366L, K392L- ja T394W-substituutioilla, ja toisen vasta-ainevakioalueen aminohapposekvenssi eroaa IgG1-vakioalueen aminohapposekvenssistä T350V, L351Y, F405A- ja Y407V-substituutioilla.

10. Patenttivaatimuksen 6 mukainen proteiini, jossa:

- (a) kasvaimeen liittyvää antigeeniä sitova antigeeniä sitova lisäkohta on yksiketjuisessa vaihtelevassa fragmentissa (scFv)
- (b) NKG2D-vasta-aine tai sen antigeeniä sitova osa on Fab:ssa, joka käsittää

- (i) raskasketjun osan, joka käsittää vasta-aineen raskasketjun vaihtelevan domeenin ja CH1-domeenin ja
- (ii) kevytketjun osan, joka käsittää vasta-aineen kevytketjun vaihtelevan domeenin ja vakiokevytketjun domeenin ja

- (c) Fc-dimeerin, joka sitoo CD16:ta ja käsittää

- (i) ensimmäisen Fc-polypeptidin, joka on fuusioitu scFv:n C-päähän ja
- (ii) toisen Fc-polypeptidin, joka on fuusioitu CH1-domeenin C-päähän.

11. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen proteiini, jossa proteiini käsittää lisäksi vasta-ainevakioalueen, joka kykenee sitomaan CD16:ta.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 5–11 mukaisen proteiinin ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen käsittävä formulaatio.

13. Solu, joka käsittää yhtä tai useampaa nukleiinihappoa, joka koodaa jonkin patenttivaatimuksen 5–11 mukaista proteiinia.

5 **14.** *In vitro* -menetelmä kasvainsolukuoleman tehostamiseksi, joka menetelmä käsittää kasvainsolun ja luonnollisen tappajasolun altistamisen jollekin patenttivaatimuksen 5–11 mukaiselle proteiinille.

10 **15.** Jonkin patenttivaatimuksen 5–11 mukainen proteiini tai patenttivaatimuksen 12 mukainen formulaatio käytettäväksi syövän hoitomenetelmässä, jossa menetelmä käsittää proteiinin tai formulaation antamisen potilaalle, jossa syöpä valitaan valinnaisesti ryhmästä, joka koostuu seuraavista: akuutti myeloinen leukemia, akuutti myelomonosyyttinen leukemia, B-solulymfooma, virtsarakon syöpä, rintasyöpä, paksu- ja peräsuolen syöpä, diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, ruokatorven syöpä, Ewingin sarkooma, follikulaarinen
15 lymfooma, mahasyöpä, ruoansulatuskanavan syöpä, ruoansulatuskanavan stroomakasvain, glioblastooma, pään ja kaulan alueen syöpä, melanooma, mesoteliooma, multippeli myelooma, myelodysplastinen oireyhtymä, munuaissolukarsinooma, neuroblastooma, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, neuroendokriininen kasvain, munasarjasyöpä, haimasyöpä, eturauhassyöpä, sarkooma,
20 pienisoluinen keuhkosityöpä, T-solulymfooma, kivessyöpä, kateenkorvan karsinooma, kilpirauhassyöpä, uroteelisyöpä, myeloojohdannaisten suppressorisolujen infiltroima syöpä, syöpä, johon liittyy solunulkoisen matriisin kertymistä, syöpä, johon liittyy suuriasteinen reaktiivinen strooma ja syöpä, johon liittyy neoangiogeneesi.