



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3601367 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 19/00 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07K 14/005 (2006.01)

C07K 14/08 (2006.01)

C07K 14/11 (2006.01)

C07K 14/115 (2006.01)

C07K 14/15 (2006.01)

C07K 14/165 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.01.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.10.09
(86)	European Application Nr.	18775234.0
(86)	European Filing Date	2018.03.29
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.05
(30)	Priority	2017.03.30, AU, 2017901152
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
(73)	Proprietor	The University of Queensland, St Lucia, Queensland 4072, Australia
(72)	Inventor	CHAPPELL, Keith, Joseph, The University of Queensland, St Lucia Queensland 4072, Australia WATTERSON, Daniel, The University of Queensland, St Lucia Queensland 4072, Australia YOUNG, Paul, Robert, The University of Queensland, St Lucia Queensland 4072, Australia
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **CHIMERIC MOLECULES AND USES THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2014/079842

WO-A1-2014/140083

WO-A1-2015/177312

WO-A1-2018/027252

WO-A2-01/04335

JOSHUA DOYLE ET AL: "Two Domains That Control Prefusion Stability and Transport Competence of the Measles Virus Fusion Protein", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 80, no. 3, 1 February 2006 (2006-02-01), US, pages 1524 - 1536, XP055720958, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.80.3.1524-1536.2006

GUILLAUME B. E. STEWART-JONES ET AL: "A Cysteine Zipper Stabilizes a Pre-Fusion F Glycoprotein Vaccine for Respiratory Syncytial Virus", PLOS ONE, vol. 10, no. 6, 22 June 2015 (2015-06-22), pages e0128779, XP055383379, DOI: 10.1371/journal.pone.0128779

LANYING DU ET AL: "A Critical HA1 Neutralizing Domain of H5N1 Influenza in an Optimal Conformation Induces Strong Cross-Protection", PLOS ONE, vol. 8, no. 1, 8 January 2013 (2013-01-08), pages e53568, XP055271141, DOI: 10.1371/journal.pone.0053568

SCHMIDT, M.R. ET AL.: "Modification of the respiratory syncytial virus F protein in virus-like particles impacts generation of B cell memory", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 88, no. 17, 2014, pages 10165 - 10176, XP055264684

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Kimært polypeptid som omfatter et innhylllet virusfusjons-ektodomenepolypeptid operabelt forbundet nedstrøms til en heterolog, strukturstabiliserende del som omfatter komplementær første heptad-repetisjon (HR1) og andre heptad-repetisjon (HR2) regioner som assosierer med hverandre under betingelser som er egnet for deres assosiasjon for å danne en antiparallell, to-heliks bunt, hvori HR1- og HR2-regionene mangler komplementaritet til ektodomenepolypeptidet, slik at de fortrinnsvis danner med hverandre en antiparallell, to-heliks bunt, heller enn med strukturelle elementer av ektodomenepolypeptidet, hvori ektodomenepolypeptidet omfatter minst én prefusjonsepitop er ikke tilstede i postfusjonsformen av et innkapslet virusfusjonsprotein som ektodomenepolypeptidet tilsvarer.

2. Kimært polypeptid ifølge krav 1, hvori hver av HR1- og HR2-regionene er uavhengig **karakterisert** ved et n-ganger gjentatt 7-restmønster av aminosyretyper, representert som (a-b-c-d-e-f-g-)_n eller (d-e-f-g-a-b-c-)_n, hvori mønsterelementene 'a' til 'g' betegner konvensjonelle heptad-posisjoner hvori aminosyretypene er lokalisert og n er et tall lik eller større enn 2, og minst 50 % (eller minst 51 % til minst 99 % av alle prosentandeler i mellom) av de konvensjonelle heptad-posisjoner 'a' og 'd' okkuperes av hydrofobe aminosyretyper og minst 50 % (eller minst 51 % til minst 99 % og alle hele prosentandeler i mellom) av de konvensjonelle heptad-posisjoner 'b', 'c', 'e', 'f' og 'g' okkuperes av hydrofile aminosyretyper, idet den resulterende fordeling mellom hydrofobe og hydrofile aminosyretyper muliggjør identifikasjon av de heptad-gjentakende områder.

3. Kimært polypeptid ifølge krav 1 eller krav 2, hvori én eller begge av HR1- og HR2-regionene omfatter eller består av en endogen klasse I-omhylllet virusfusjonsprotein heptad-repetisjonsregion aminosyresekvens.

4. Kimært polypeptid ifølge krav 1 eller 2, hvori HR1- og HR2-regionene omfatter eller består av komplementære endogene heptad-repetisjon A (HRA)- og heptad-repetisjon B

(HRB)-regioner, respektivt, av én eller flere Klasse I-omhyllede virusfusjonsproteiner, inkludert hvori HRA- og HRB-regionaminosyresekvensene er avledet fra det samme eller forskjellige Klasse I-omhyllede virusfusjonsprotein, fortrinnsvis hvori HR1- og HR2-regionene er uavhengig valgt fra HRA- og HRB-regioner av fusjonsproteiner uttrykt av ortomyksovirus, paramyksovirus, retrovirus, koronavirusvirus og koronaarenavirus.

5. Kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den strukturstabiliserende delen (f. eks., inkludert en eller begge av HR1- og HR2-regioner) omfatter en immunsilenserende del som inhiberer fremkalling av en immunrespons til den strukturstabiliserende delen, fortrinnsvis hvori den immunsilenserende delen er et glykosyleringssete som gjenkjennes, og glykosyleres av et glykosyleringsenzym (f.eks., en glykosyltransferase); og/eller omfatter en eller flere unaturlige aminosyrer, fortrinnsvis hvori den ene eller flere unaturlige aminosyrene muliggjør kobling av polyetylenglykol, en immunostimulerende del eller et lipid (f.eks. for å lette dannelsen av lipidvesikler, eller viruslignende partikler, som fremviser ektodomenet av det kimære polypeptid, blant annet for å stimulere en vertsimmunrespons.)

6. Kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori ektodomenepolypeptidet tilsvarer et Klasse I-omhyllt virusfusjonsprotein-ektodomene, fortrinnsvis hvori ektodomenepolypeptidet omfatter én eller begge av en endogen HRA-region og en endogen HRB-region, fortrinnsvis hvori Klasse I-fusjonsproteinet er ett fra et Klasse I-omhyllt fusjonsprotein-virus valgt fra ortomyksovirus, paramyksovirus, retrovirus, koronavirus, filovirus og arenavirus, eller hvori ektodomenepolypeptidet tilsvarer et Klasse III-omhyllt virusfusjonsprotein-ektodomene, fortrinnsvis hvori Klasse III-fusjonsproteinet er ett fra Klasse III-fusjonsproteinet, fortrinnsvis hvori Klasse III-fusjonsproteinet er et Klasse III-omhyllt fusjonsproteinvirus valgt fra rhabdovirus og herpesvirus, fortrinnsvis hvori ektodomenepolypeptidet (f. eks. klasse I eller klasse III) omfatter eller består av et helt forløperektodomenepolypeptid eller en del derav, fortrinnsvis hvori ektodomenepolypeptidet eller delen mangler et eller flere av et endogent signalpeptid, et proteasespaltningssete, en endogen hodedel av et ektodomene, en endogen stammedel av et ektodomene, et endogent mucinlignende domene, en endogen

membran proksimal ekstern region og et endogent fusjonspeptid, fortrinnsvis hvori en eller flere endogene fusjonspeptid Polytiske spaltnings seter (f. eks. ett eller flere furinspaltnings seter) av et villtype- eller referansefusjonsprotein endres eller slettes for å gjøre ektodomenepolypeptidet mindre følsomt for proteolytisk spaltning av en protease.

7. Kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori HR1- og HR2-regionene til den strukturstabiliserende delen er forbundet med en linker, fortrinnsvis hvori linkeren består av omtrent 1 til omtrent 100 aminosyreresidier (og alle heltallsaminosyreresidier derimellom), eller består av omtrent 1 til omtrent 50 aminosyreresidier (og alle heltallsaminosyreresidier derimellom), eller består av omtrent 50 til omtrent 100 aminosyreresidier (og alle heltallsaminosyreresidier derimellom), fortrinnsvis hvori linkeren omfatter minst en del valgt fra en rensingsdel som letter rensing av det kimære polypeptidet, et immunmodulerende polypeptid, et immunologisk polypeptid del som modulerer en immunrespons til det kimære polypeptid, en cellespesifikk del og en strukturell fleksibilitetsgivende del.

8. Kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori HR1- og HR2-regionene assosierer med hverandre for å danne en antiparallell, to-heliks bunt i vandig løsning.

9. Nukleinsyrekonstruksjon for endogen produksjon av et kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, i en vertsorganisme, hvori vertsorganismen fortrinnsvis er et pattedyr, mer foretrukket et menneske.

10. Polynukleotid, karakterisert ved at det koder for et kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8.

11. Nukleinsyrekonstruksjon ifølge krav 9 eller polynukleotidet ifølge krav 10, karakterisert ved at nevnte nukleinsyrekonstruksjon eller nevnte polynukleotid omfatter mRNA.

12. Nukleinsyrekonstruksjon ifølge krav 9 eller 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for å utløse en immunrespons mot et innkapslet virusfusjonsprotein, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere en effektiv mengde av nukleinsyrekonstruksjonen.

13. Sammensetning omfattende én eller flere nukleinsyrekonstruksjoner ifølge krav 9 eller 11, hvori sammensetningen fortrinnsvis er en immunmodulerende sammensetning.

14. Nukleinsyrekonstruksjon som omfatter en kodende sekvens for et kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, operabelt koblet til et regulatorisk element som er operabelt i vertscellen.

15. Vertscelle som inneholder nukleinsyrekonstruksjonen ifølge krav 14, fortrinnsvis hvori vertscellen er en prokaryot vertscelle eller en eukaryot vertscelle.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av et kimært polypeptidkompleks, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter:

kombinering av kimære polypeptider ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 under betingelser som er egnet for dannelsen av et kimært polypeptidkompleks, hvorved et kimært polypeptidkompleks blir produsert som omfatter tre kimære polypeptidsubenheter og er **kjennetegnet ved** en seks-heliks bunt dannet ved oligomerisering av to-heliks buntene av de respektive strukturstabiliserende delene av de kimære polypeptidene.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvori de kimære polypeptider kombineres i vandig løsning.

18. Kimært polypeptidkompleks som omfatter tre kimære polypeptidsubenheter ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og er **kjennetegnet ved** en seks-heliks bunt dannet ved oligomerisering av to-heliks buntene av de respektive strukturstabiliserende delene av de kimære polypeptidene.

19. Kimært polypeptidkompleks ifølge krav 18, hvori de kimære polypeptidsubenheter hver omfatter et innhyllet virusfusjonskodomenepeptid, og hvor komplekset omfatter minst én prefusjonsepitop av et innhyllet virusfusjonsprotein av interesse (f.eks. et villtypeinnhyllet virusfusjonsprotein), eller kompleks derav, som ikke er tilstede på en postfusjonsform av det innhyllede virusfusjonsprotein, eller kompleks derav.

20. En sammensetning som omfatter et kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller et kimært polypeptidkompleks ifølge krav 18 eller krav 19, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller adjuvant.

21. Fremgangsmåte for å identifisere et middel som binder med et fusjonsprotein av et kappevirus, eller kompleks av fusjonsproteinet, hvori fremgangsmåten omfatter: å bringe kandidatmidlet i kontakt med et ektodomenepeptidholdig kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller et kimært polypeptidkompleks ifølge krav 18 eller krav 19, hvori ektodomenepeptidet tilsvarer fusjonsproteinet av det kappebærende virus, og å påvise binding av kandidatmidlet til det kimære polypeptid eller kimære polypeptidkompleks.

22. *Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvori fremgangsmåten videre omfatter å bringe kandidatmiddelet i kontakt med fusjonsproteinet eller komplekset av fusjonsproteinet og påvise binding av kandidatmiddelet til fusjonsproteinet eller komplekset, fortrinnsvis hvori kandidatmiddelet er en del av et forbindelsesbibliotek (f.eks., lite molekyl eller makromolekylbibliotek), fortrinnsvis hvori fremgangsmåten videre omfatter å isolere kandidatmiddelet (f.eks. et lite molekyl eller makromolekyl) fra biblioteket, fortrinnsvis hvori kandidatmiddelet binder spesifikt til det kimære polypeptid eller det kimære polypeptidkompleks, og/eller fortrinnsvis hvori kandidatmiddelet binder seg spesifikt til fusjonsproteinet eller komplekset av fusjonsproteinet.*

23. Fremgangsmåte for fremstilling av et antigenbindende molekyl som er immuninteraktivt med et fusjonsprotein fra et omhyllet virus, eller kompleks av fusjonsproteinet, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter: (1) immunisering av et

dyr med et ektodomenepolypeptidholdig kimært polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller et ektodomenepolypeptidholdig kimært polypeptidkompleks ifølge krav 18 eller krav 19, eller en sammensetning derav ifølge krav 20, hvori ektodomenepolypeptidet tilsvarer fusjonsproteinet til det omhyllede viruset; (2) identifisering og/eller isolering av en B-celle fra dyret, som er immuninteraktivt med fusjonen protein eller kompleks derav; og (3) produsere det antigenbindende molekyl uttrykt av denne B-celle, eller et derivat derav som har den samme epitopbindende spesifisitet som det antigenbindende molekyl.

24. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvori det antigenbindende molekyl er et antistoff (*f.eks.* et nøytraliserende antistoff), og/eller hvori derivatet er valgt fra antistofffragmenter (slik som Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), enkeltkjede (scFv) og domeneantistoffer (inkludert for eksempel hai- og kamelid-antistoffer), og fusjonsproteiner som omfatter et antistoff, og enhver annen modifisert konfigurasjon av immunglobulinmolekylet som omfatter et antigenbindende/gjenkjenningssete.

25. Kappevirus fusjonskodomeneholdig kimært polypeptidkompleks ifølge krav 18 eller krav 19, eller en DNA-vaksine eller viral vektor/replikon som er i stand til å uttrykke det kimære polypeptidkomplekset, for anvendelse ved fremkalling av en immunrespons til et fusjonsprotein av et kappevirus, eller kompleks av fusjonsproteinet, eller for behandling eller forebyggelse av en kappevirusinfeksjon, hvori en ektodomenepolypeptidsubenhet av det kimære polypeptidkomplekset tilsvarer fusjonsproteinet av kappeviruset.