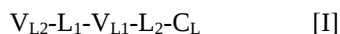
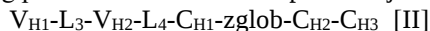


PATENTNI ZAHTEJEVI

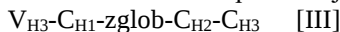
1. Vezujući protein koji se sastoji od četiri polipeptidna lanca koji tvore tri antigenska vezna mjesta koja specifično vežu jedan ili više ciljnih proteina, pri čemu prvi polipeptidni lanac vezujućeg proteina sadrži strukturu predstavljenu formulom:



i drugi polipeptidni lanac vezujućeg proteina sadrži strukturu predstavljenu formulom:



i treći polipeptidni lanac vezujućeg proteina sadrži strukturu predstavljenu formulom:



i četvrti polipeptidni lanac vezujućeg proteina sadrži strukturu predstavljenu formulom:



pri čemu:

V_{L1} je prva varijabilna domena lakog lanca imunoglobulina;

V_{L2} je druga varijabilna domena lakog lanca imunoglobulina;

V_{L3} je treća varijabilna domena lakog lanca imunoglobulina;

V_{H1} je prva varijabilna domena teškog lanca imunoglobulina;

V_{H2} je druga varijabilna domena teškog lanca imunoglobulina;

V_{H3} je treća varijabilna domena teškog lanca imunoglobulina;

C_L je konstantna domena lakog lanca imunoglobulina;

C_{H1} je konstantna domena teškog lanca imunoglobulina C_{H1} ;

C_{H2} je konstantna domena teškog lanca imunoglobulina C_{H2} ;

C_{H3} je konstantna domena teškog lanca imunoglobulina C_{H3} ;

zglob je imunoglobulinska zglobna regija koja povezuje C_{H1} i C_{H2} domene; i

L_1 , L_2 , L_3 i L_4 su poveznice aminokiselina;

i pri čemu polipeptid formule I i polipeptid formule II tvore ukršteni par laki lanac-teški lanac.

2. Vezujući protein prema zahtjevu 1, naznačen time što (a) svaki od L_1 , L_2 , L_3 i L_4 neovisno ima duljinu od nula aminokiselina ili sadrži sekvencu odabranu iz skupine koju čine GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), i GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148); ili (b) svaki od L_1 , L_2 , L_3 i L_4 neovisno sadrži sekvencu odabranu iz skupine koju čine GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), i GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148).

3. Vezujući protein prema zahtjevu 1, naznačen time što

(a) L_1 sadrži sekvencu GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L_2 sadrži sekvencu TKGPS (SEQ ID NO:106), L_3 sadrži sekvencu S, i L_4 sadrži sekvencu RT;

(b) L_1 sadrži sekvencu GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L_2 sadrži sekvencu GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L_3 je duljine 0 aminokiselina, i L_4 je duljine 0 aminokiselina;

(c) L_1 sadrži sekvencu GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L_2 sadrži sekvencu GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L_3 je duljine 0 aminokiselina, i L_4 je duljine 0 aminokiselina.

4. Vezujući protein prema zahtjevu 1, naznačen time što je vezujući protein trispecifičan i sposoban specifično vezati tri različita antigenska cilja.

5. Vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, naznačen time što vezujući protein specifično veže tri ciljna proteina koji odgovaraju dvama ciljnim proteinima na T stanicama i na jedan ciljni protein tumora; pri čemu je izborno jedan od navedenih ciljnih proteina na T stanicama CD3, jedan od navedenih ciljnih proteina na T stanicama je CD28, i/ili navedeni ciljni protein tumora je CD38.

6. Vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, naznačen time što vezujući protein specifično veže tri ciljna proteina koji odgovaraju dvama ciljnim proteinima na T stanicama i na jedan ciljni protein izabran iz skupine koju čine A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, kitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ektonukleozid trifosfat difosfohidrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GPCR, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC klasa II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, receptor trombocita, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, i XCRI.

7. Vezujući protein prema zahtjevu 5 ili zahtjevu 6, naznačen time što L_1 , L_2 , L_3 , i/ili L_4 sadrže sekvencu Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

8. Vezujući protein prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 5, naznačen time što
 V_{H1} sadrži CDR-H1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:28, CDR-H2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:29, i CDR-H3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:30;
 V_{L1} sadrži CDR-L1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:46, CDR-L2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:47, i CDR-L3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:48; i
 V_{H2} sadrži CDR-H1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:34, CDR-H2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:35, i CDR-H3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:36;
 V_{L2} sadrži CDR-L1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:52, CDR-L2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:53, i CDR-L3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO:54.
9. Vezujući protein prema zahtjevu 1, naznačen time što V_{H1} i V_{L1} tvore prvo mjesto vezanja antigena koje specifično veže ljudski CD28, pri čemu V_{H2} i V_{L2} tvore drugo mjesto vezanja antigena koje specifično veže ljudski CD3, i pri čemu V_{H3} i V_{L3} tvore treće mjesto vezanja antigena koje specifično veže ciljni protein ljudskog tumora.
10. Vezujući protein prema zahtjevu 9, naznačen time što treće mjesto vezanja antigena specifično veže ciljni protein ljudskog tumora odabran iz skupine koju čine CD19, CD20, CD38, Her2, i LAMP1.
11. Vezujući protein prema zahtjevu 9 ili 10, naznačen time što mjesto vezanja antigena koje specifično veže CD3 obuhvaća:
 - (a) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 152 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 153; ili
 - (b) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 154 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 155.
12. Vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 9-11, naznačen time što mjesto vezanja antigena koje specifično veže CD28 obuhvaća:
 - (a) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 160 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 161; ili
 - (b) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 162 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 163.
13. Vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 9-12, naznačen time što mjesto vezanja antigena koje specifično veže ciljni protein tumora obuhvaća:
 - (a) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 156 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 157;
 - (b) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 158 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 159;
 - (c) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 164 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 165;
 - (d) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 150 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 151; ili
 - (e) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 166 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 167.
14. Izolirana molekula nukleinske kiseline naznačena time što sadrži nukleotidnu sekvencu koja kodira vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 1-13.
15. Ekspresijski vektor naznačen time što sadrži molekulu nukleinske kiseline prema zahtjevu 14.
16. Izolirana stanica domaćina, naznačena time što sadrži molekulu nukleinske kiseline prema zahtjevu 14, ili ekspresijski vektor prema zahtjevu 15, pri čemu je po izboru stanica domaćin stanica sisavca ili stanica kukca.
17. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 1-13 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
18. Vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 5-13 ili pripravak prema zahtjevu 17 naznačen time što se koristi u prevenciji i/ili liječenju raka kod pacijenata.
19. Vezujući protein za upotrebu ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 18, naznačen time što se vezujući protein sastoji od jednog antigenskog veznog mjesta koje specifično veže površinski protein T-stanice i drugog antigenskog veznog mjesta koje specifično veže ciljni protein tumora.
20. Vezujući protein za upotrebu ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 19, naznačen time što se vezujući protein sastoji od prvog antigenskog veznog mjesta koje specifično veže CD3, drugog antigenskog veznog mjesta koje specifično veže CD28 i trećeg antigenskog veznog mjesta koje specifično veže ciljni protein tumora odabran iz skupine koju čine CD19, CD20, CD38, Her2, i LAMP1.
21. Vezujući protein za upotrebu ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 18-20, naznačen time što se vezujući protein primjenjuje zajedno s kemoterapijskim sredstvom.
22. Vezujući protein prema bilo kojem od zahtjeva 6-8 ili farmaceutski pripravak prema zahtjevu 17, naznačen time što se koristi u prevenciji i/ili liječenju upalne bolesti ili poremećaja kod pacijenata.
23. Vezujući protein za upotrebu ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 22, naznačen time što se vezujući protein sastoji od tri antigenska vezna mjesta od kojih svako specifično veže ciljni protein citokina odabran iz skupine koju čine IL-4, IL-13 i TNFa.

24. Vezujući protein za upotrebu ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 22 ili zahtjevu 23, naznačen time što se vezujući protein primjenjuje zajedno s protuupalnim sredstvom.
25. Vezujući protein za upotrebu ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 18-24, naznačen time što je pacijent čovjek.
- 5 26. Vezujući protein za upotrebu ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 18 ili zahtjevu 22, naznačen time što je vezujući protein sposoban inhibirati funkciju jednog ili više ciljnih proteina izabranih iz skupine koju čine A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, 10 CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, kitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ektonukleozid trifosfat difosfohidrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GATR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, 15 IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC klasa II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, receptor trombocita, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, i XCR1.