

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①1 N° de publication : **3 078 535**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **18 51895**

⑤1 Int Cl⁸ : **C 07 K 14/47** (2023.01), A 61 K 31/00, A 61 K 35/00,
A 61 K 38/17, A 61 K 39/395, C 07 K 16/18, C 07 K 19/00,
A 61 P /

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤4 COMPOSITION VACCINALE ANTI-PD-L1.

②2 Date de dépôt : 05.03.18.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public
de la demande : 06.09.19 Bulletin 19/36.

④5 Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 09.02.24 Bulletin 24/06.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *PEPTINOV SAS Société par actions
simplifiée* —FR et *CONSERVATOIRE NATIONAL DES
ARTS ET METIERS* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : DESALLAIS LUCILLE, SALLES
JEAN-PIERRE et ZAGURY JEAN-FRANCOIS.

⑦3 Titulaire(s) : PEPTINOV SAS Société par actions
simplifiée, CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS
ET METIERS.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LIONEL VIAL.

FR 3 078 535 - B1



COMPOSITION VACCINALE ANTI-PD-L1

Domaine de l'invention

La présente invention concerne des polypeptides utiles pour éliciter une
5 réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1.

Arrière-plan technique

Il est aujourd'hui établi que l'intensité de la réponse immunitaire naturelle
contre les antigènes du cancer est corrélée à de meilleurs pronostics pour les
10 patients et ce pour de nombreux types de néoplasie. Des observations cliniques,
appuyées par de nombreuses preuves expérimentales, ont permis de définir le
concept d'immuno-surveillance du cancer, selon lequel les tumeurs émergentes sont
généralement éradiquées par le système immunitaire, sauf dans des circonstances
où les cellules cancéreuses ont évolué pour échapper à la détection immunitaire.

15 L'immunothérapie anticancéreuse - application directe du concept
d'immuno-surveillance - qui a connu un essor et un succès spectaculaire au cours de
la dernière décennie, a révolutionné la prise en charge clinique d'un large éventail
de tumeurs malignes auparavant associées à un mauvais pronostic.

Au premier plan du développement de l'immunothérapie se trouvent les
20 anticorps monoclonaux, bloqueurs des points de contrôles de la réponse
immunitaires (*immune-checkpoint blockers* (ICB)), qui connaissent un grand succès
en oncologie grâce à leur large activité sur de nombreux types de tumeurs, la
durabilité de leurs réponses et leurs capacités de traitement dans les cas de tumeurs
métastatiques chimio-résistantes.

25 Parmi les stratégies de blocage des points de contrôle, les deux plus
importantes (en termes de succès clinique à ce jour) sont le ciblage par des
anticorps monoclonaux spécifiques de la protéine 4 associée aux lymphocytes T
cytotoxiques (CTLA-4) et de l'interaction entre la protéine de mort cellulaire
programmée 1 (PD-1) et le ligand de cette protéine de mort cellulaire programmé 1
30 (PD-L1). En particulier, l'inhibition de la signalisation PD-L1 a été proposée comme un
moyen d'améliorer l'immunité des cellules T pour le traitement du cancer (immunité
anti-tumorale) mais également dans le traitement des infections (infection
persistante aiguë et chronique).

À ce jour, quatre ICB ciblant l'axe PD-1/PD-L1 ont ainsi été notamment approuvés par l'agence fédérale du médicament (FDA) américaine (pour revue voir par exemple Abdin *et al.* (2018) *Cancers* **10** 32,) :

- 5 (1) le pembrolizumab, un anticorps monoclonal (mAb) anti-PD-1 approuvé pour les personnes atteintes d'un mélanome métastatique non résecable ou d'un carcinome pulmonaire métastatique non à petites cellules avancé (NSCLC) dont les tumeurs expriment PD-L1 ;
- 10 (2) le nivolumab, un anticorps monoclonal (mAb) anti-PD-1 approuvé pour le mélanome non résecable ou métastatique, le NSCLC métastatique avancé progressant avec ou après une chimiothérapie à base de platine, et le carcinome rénal avancé, notamment métastatique ; et
- 15 (3) l'atezolizumab, un anticorps monoclonal (mAb) anti-PD-L1 récemment approuvé pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ne répondant pas à la chimiothérapie à base de dérivés du platine; et
- (4) l'avelumab, un anticorps monoclonal (mAb) anti-PD-L1 récemment approuvé pour le traitement du carcinome métastatique à cellules de Merkel.

De plus ces ICB déjà approuvés dans un certain nombre d'indications pourraient être également reconnus à l'avenir comme étant utiles dans le cadre du traitement d'autres formes de cancer.

Par ailleurs, des ICB ciblant PD-L1 se sont révélés très efficaces dans le mélanome, le NSCLC et le carcinome rénal.

Toutefois, l'ensemble des produits commercialisés ou développés en tant qu'ICB ciblant l'axe PD-1/PD-L1 sont des anticorps monoclonaux et sont donc affectés des mêmes limitations que d'autres traitements par anticorps monoclonaux : un coût élevé, la nécessité de ré-administration fréquente et le développement d'une réaction immunitaire dirigées contre les anticorps monoclonaux administrés.

C'est donc un objet de la présente invention que de surmonter ces inconvénients.

Résumé de l'invention

La présente invention découle de la mise en évidence inattendue, par les inventeurs, que des polypeptides dérivés de séquences s'étendant des résidus

d'acides aminés 55 à 67, 85 à 101, 111 à 127, 138 à 156, et 208 à 223 de la protéine PD-L1 humaine permettaient la production d'anticorps neutralisant la protéine PD-L1 par des souris auxquelles ils ont été administrés.

5 La présente invention concerne donc un polypeptide comprenant, ou constitué de :

- une première séquence constituée d'au moins 8 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 55 à 67 de la protéine PD-L1 et d'au plus 30 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence complète de la protéine PD-L1, ou
10 une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la première séquence ; et/ou

- une deuxième séquence constituée d'au moins 8 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 85 à 101 de la protéine PD-L1 et d'au plus 30 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence complète de la protéine PD-L1, ou
15 une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la deuxième séquence ; et/ou

- une troisième séquence constituée d'au moins 8 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 111 à 127 de la protéine PD-L1 et d'au plus 30 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence complète de la protéine PD-L1, ou
20 une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la troisième séquence ; et/ou

- une quatrième séquence constituée d'au moins 8 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 138 à 156 de la protéine PD-L1 et d'au plus 30 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence complète de la protéine PD-L1, ou
25 une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la quatrième séquence ; et/ou

- une cinquième séquence constituée d'au moins 8 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 208 à 223 de la protéine PD-L1 et d'au plus 30 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence complète de la protéine PD-L1, ou
30

une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la cinquième séquence ;

sous réserve que le polypeptide soit différent de la protéine PD-L1 et qu'il ne soit pas constitué d'une portion de plus de 30 résidus d'acides aminés contigus de la protéine PD-L1, et

sous réserve que des polypeptides respectivement constitués des séquences variantes de la première, la deuxième, de la troisième, de la quatrième, et de la cinquième séquence permettent d'éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1.

10 Dans un mode de réalisation préféré, l'invention concerne plus particulièrement un polypeptide comprenant, ou constitué de :

- une première séquence constituée de SEQ ID NO : 1, 51, 52 ou 53, ou une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la première séquence ; et/ou

15 - une deuxième séquence constituée de SEQ ID NO : 2, 54 ou 55, ou une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la deuxième séquence ; et/ou

- une troisième séquence constituée de SEQ ID NO : 3, 56, 57, 58 ou 59, ou une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la troisième séquence ; et/ou

20 - une quatrième séquence constituée de SEQ ID NO : 4 ou 60, ou une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la quatrième séquence ; et/ou

25 - une cinquième séquence constituée de SEQ ID NO : 5, 61 ou 62, ou une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la cinquième séquence ;

sous réserve que des polypeptides respectivement constitués des séquences variantes de la première, la deuxième, la troisième, la quatrième et la cinquième séquence permettent d'éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1.

30 La présente invention concerne également un acide nucléique codant pour un polypeptide tel que défini ci-dessus, ou le complémentaire de celui-ci.

La présente invention concerne également :

- au moins un polypeptide tel que défini ci-dessus, ou

- au moins un acide nucléique tel que défini ci-dessus,
pour une utilisation à titre de médicament, notamment de vaccin. Dans un mode de
réalisation particulier de l'invention, le médicament, notamment le vaccin, tel que
défini ci-dessus comprend également au moins un autre composé destiné à la
5 prévention ou au traitement d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine
PD-L1 ou de la protéine PD-1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

La présente invention concerne également une composition
pharmaceutique, notamment vaccinale, comprenant, à titre de substance active :

- au moins un polypeptide tel que défini ci-dessus, ou

10 - au moins un acide nucléique tel que défini ci-dessus,
éventuellement en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement
acceptable. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition
pharmaceutique, notamment vaccinale, telle que définie ci-dessus comprend
également au moins un autre composé destiné à la prévention ou au traitement
15 d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-L1 ou de la protéine PD-1,
d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un polypeptide tel
que défini ci-dessus, pour la préparation d'un anticorps, d'un fragment d'anticorps
ou d'un aptamère.

20 La présente invention concerne également une méthode de préparation
d'un anticorps, d'un fragment d'anticorps ou d'un aptamère comprenant une
étape d'administration d'un polypeptide tel que défini ci-dessus à un organisme
producteur d'anticorps ou une étape de sélection par affinité d'un anticorps, d'un
fragment d'anticorps ou d'un aptamère qui se lie au polypeptide tel que défini ci-
25 dessus.

La présente invention concerne également un anticorps, un fragment
d'anticorps, ou un aptamère anti-PD-L1 spécifiquement dirigé contre le polypeptide
tel que défini ci-dessus, sous réserve que le polypeptide ne comprenne pas plus de
deux résidus d'acides aminés en plus de la première, de la deuxième, de la troisième,
30 de la quatrième, ou de la cinquième séquence ou de leurs séquences variantes
respectives.

La présente invention concerne également un anticorps, un fragment
d'anticorps, ou un aptamère tel que défini ci-dessus, pour une utilisation à titre de
médicament. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le médicament

tel que défini ci-dessus comprend également au moins un autre composé destiné à la prévention ou au traitement d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-L1 ou de la protéine PD-1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

5 La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un anticorps, un fragment d'anticorps, ou un aptamère tel que défini ci-dessus, éventuellement en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus comprend également au moins un autre composé destiné à la prévention ou au
10 traitement d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-L1 ou de la protéine PD-1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

La présente invention concerne également un polypeptide tel que défini ci-dessus, un acide nucléique tel que défini ci-dessus, ou une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, pour une utilisation dans une méthode
15 pour éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1 chez un individu. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le polypeptide, l'acide nucléique ou la composition pharmaceutique est utilisé en combinaison avec au moins un autre composé utile pour éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-1.

20 La présente invention concerne également une méthode pour éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1 chez un individu, comprenant l'administration à l'individu d'une quantité efficace d'un polypeptide tel que défini ci-dessus, d'un acide nucléique tel que défini ci-dessus, ou d'une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus. Dans un mode de réalisation particulier
25 de l'invention, le polypeptide, l'acide nucléique ou la composition pharmaceutique est administré en combinaison avec au moins un autre composé utile pour éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un polypeptide tel que défini ci-dessus ou d'un acide nucléique tel que défini ci-dessus pour la
30 préparation d'un médicament destiné à éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-1 chez un individu. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le médicament comprend également au moins un autre composé utile pour éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1.

La présente invention concerne également un polypeptide tel que défini ci-dessus, un acide nucléique tel que défini ci-dessus, une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, ou un anticorps, un fragment d'anticorps ou un aptamère tel que défini ci-dessus, pour une utilisation dans une méthode de prévention ou de traitement d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-1 ou de la protéine PD-L1 chez un individu. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le polypeptide, l'acide nucléique, la composition pharmaceutique, ou l'anticorps, le fragment d'anticorps ou l'aptamère est utilisé en combinaison avec au moins une autre thérapie destinée à la prévention ou au traitement d'une maladie liée à l'expression de la protéine PD-1 ou de la protéine PD-L1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

La présente invention concerne également une méthode de prévention ou de traitement d'une maladie liée ou due à la protéine PD-L1 chez un individu, comprenant l'administration à l'individu d'une quantité efficace d'un polypeptide tel que défini ci-dessus, d'un acide nucléique tel que défini ci-dessus, d'une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, ou d'un anticorps, d'un fragment d'anticorps ou d'un aptamère tel que défini ci-dessus. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la méthode comprend au moins une autre thérapie destinée à la prévention ou au traitement d'une maladie liée à l'expression de la protéine PD-1 ou de la protéine PD-L1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un polypeptide tel que défini ci-dessus, d'un acide nucléique tel que défini ci-dessus, ou d'un anticorps, d'un fragment d'anticorps ou d'un aptamère tel que défini ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'une maladie liée ou due à la protéine PD-L1 chez un individu. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le médicament comprend au moins un autre composé destiné à la prévention d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-1 ou de la protéine PD-L1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

La présente invention concerne également des produits contenant :

- un polypeptide ou un acide nucléique tel que défini ci-dessus, et
- au moins un autre composé destiné à la prévention ou au traitement d'une maladie liée ou due à la protéine PD-L1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse,

comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour la prévention ou le traitement d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-1 ou de la protéine PD-L1, d'un cancer ou d'une maladie infectieuse chez un individu.

5

Description de l'invention

A titre préliminaire, on rappellera que le terme « comprenant » signifie « incluant », « contenant » ou « englobant », c'est-à-dire que lorsqu'un objet « comprend » un élément ou plusieurs éléments, d'autres éléments que ceux mentionnés peuvent également être compris dans l'objet. *A contrario*, l'expression « consistant en » signifie « constitué de », c'est-à-dire que lorsqu'un objet « consiste en » un élément ou plusieurs éléments, l'objet ne peut pas comprendre d'autres éléments que ceux mentionnés.

15

Polypeptide

Définition de la protéine PD-L1

La protéine PD-L1, est la protéine ligand de la protéine PD-1, également nommée cluster de différenciation 274 (*cluster of differentiation 274, CD274*), elle est bien connue de l'homme du métier.

20

Espèces et séquences préférées de la protéine PD-L1

De préférence, la protéine PD-L1 selon l'invention est sélectionnée dans le groupe constitué de la protéine PD-L1 humaine, de la protéine PD-L1 de souris, de la protéine PD-L1 de singe, de la protéine PD-L1 de cheval, de la protéine PD-L1 de bovin, de la protéine PD-L1 de cochon, de la protéine PD-L1 de mouton, de la protéine PD-L1 de chèvre, de la protéine PD-L1 de chameau, de la protéine PD-L1 de dromadaire, de la protéine PD-L1 de chien, et de la protéine PD-L1 de chat. De manière particulièrement préférée, la protéine PD-L1 est la protéine PD-L1 humaine.

30

De préférence :

- la protéine PD-L1 humaine (hPD-L1) est telle que décrite dans la base de données UniProt/Swissprot sous la référence Q9NZQ7 et est constituée de SEQ ID NO : 6,
- la protéine PD-L1 de singe est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence NP_001077358.1 et est constituée de SEQ ID NO : 7,

- la protéine PD-L1 de souris (mPD-1) est telle que décrite dans la base de données UniProt/Swissprot sous la référence Q9EP73 et est constituée de SEQ ID NO : 8,
- 5 - la protéine PD-L1 de cheval est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence XP_001492892.1 et est constituée de SEQ ID NO : 9,
- la protéine PD-L1 de bovin est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence NP_001156884.1 et est constituée de SEQ ID NO : 10,
- 10 - la PD-L1 de cochon est telle que décrite dans la base de données UniProt/SwissProt sous la référence Q4QTK1 et est constituée de SEQ ID NO : 11,
- la protéine PD-L1 de mouton est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence XP_011980010.1 et est constituée de SEQ ID NO : 12,
- 15 - la protéine PD-L1 de chèvre est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence XP_005683750.1 et est constituée de SEQ ID NO : 13,
- la protéine PD-L1 de chameau est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence XP_014416021.1 ou XP_010958932.1 et est constituée de SEQ ID NO : 14 ou 15,
- 20 - la protéine PD-L1 de dromadaire est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence XP_010991731.1 et est constituée de SEQ ID NO : 16,
- la PD-L1 de chien est telle que décrite dans la base de données UniProt/SwissProt sous la référence E2RKZ5 et est constituée de SEQ ID NO : 17,
- 25 - la PD-L1 de chat est telle que décrite dans la base de données Genbank sous la référence XP_006939101.1 et est constituée de SEQ ID NO : 18.

Numérotation des résidus d'acides aminés

30 Comme on l'entend ici, la numérotation des résidus d'acides aminés de la protéine PD-L1 commence sur le premier résidu d'acide aminé, généralement une méthionine (M), formant l'extrémité N-terminale de PD-L1 complète codée par le cadre ouvert de lecture du gène de PD-L1, c'est-à-dire incluant son peptide signal. Par ailleurs, la numérotation des résidus d'acides aminés de la protéine PD-L1 utilisée ici est définie par référence à la protéine PD-L1 humaine. Il est ainsi aisé pour

l'homme du métier de déterminer le résidu d'acide aminé d'une protéine PD-L1 correspondant à un numéro de position auquel il est fait référence selon l'invention : il suffit d'aligner la séquence de la protéine PD-L1 pour laquelle on souhaite déterminer le résidu d'acide aminé correspondant à un numéro de position avec une séquence de la protéine PD-L1 humaine, notamment SEQ ID NO : 6, de manière à optimiser le pourcentage d'identité entre les deux séquences alignées, puis d'identifier le résidu d'acide aminé correspondant au numéro de position recherché comme étant celui qui est aligné avec le résidu d'acide aminé de la séquence de la protéine PD-L1 humaine qui porte ce numéro de position.

10

Première, deuxième, troisième, quatrième et cinquième séquences

De préférence, la première séquence, la deuxième séquence, la troisième séquence, la quatrième séquence, et la cinquième séquence sont constituées d'au moins 8, 9, 10, 11, 12 résidus d'acides aminés contigus respectivement choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 55 à 67, 85 à 101, 111 à 127, 138 à 156, et 208 à 223 de la protéine PD-L1 ou sont constituées respectivement au moins de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 55 à 67, 85 à 101, 111 à 127, 138 à 156, et 208 à 223 de la protéine PD-L1.

De préférence également, la première séquence, la deuxième séquence, la troisième séquence, la quatrième séquence, et la cinquième séquence selon l'invention sont constituées respectivement au plus de 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence complète de la protéine PD-L1, ou sont constituées respectivement au plus des résidus acides aminés 55 à 67, 85 à 101, 111 à 127, 138 à 156, et 208 à 223 de la protéine PD-L1.

De manière préférée :

- la première séquence selon l'invention est constituée de SEQ ID NO : 1, 51, 52 ou 53,

- la deuxième séquence selon l'invention est constituée de SEQ ID NO : 2, 54 ou 55,

- la troisième séquence selon l'invention est constituée de SEQ ID NO : 3, 56, 57, 58 ou 59,

- la quatrième séquence selon l'invention est constituée de SEQ ID NO : 4 ou 60, et

- la cinquième séquence selon l'invention est constituée de SEQ ID NO : 5, 61 ou 62.

Les résidus de la protéine PD-L1 humaine correspondant à ces séquences sont présentés dans le tableau qui suit :

Séquence	SEQ ID NO :	Résidus d'acides aminés de hPD-L1
VYWEMEDKNIIQF	1	55-67
YWEMEDKNIIQF	51	56-67
VYWEMEDKNIIQ	52	55-66
YWEMEDKNIIQ	53	56-66
ARLLKDQLSLGNAALQI	2	85-101
RLLKDQLSLGNAALQI	54	86-101
ARLLKDQLSLGNAALQ	55	85-100
VYRCMISYGGADYKRIT	3	111-127
YRCMISYGGADYKRIT	56	112-127
VYRCMISYGGADYKRI	57	111-126
RCMISYGGADY	58	113-123
YRCMISYGGADYKRI	59	112-126
NQRILVVDPTSEHELTCQ	4	138-156
QRILVVDPTSEHELTC	60	139-155
YCTFRRLDPEENHTAE	5	208-223
YCTFRRLDPEENHTA	61	208-222
CTFRRLDPEENHTA	62	209-222

5

Séquences variantes

Une séquence variante selon l'invention, qui présente au moins 75% d'identité avec l'une des première, deuxième, troisième, quatrième, et cinquième séquences ci-dessus, présente de manière préférée au moins 80%, 85%, 90%, 95% ou 98% d'identité avec l'une des première, deuxième, troisième, quatrième, et cinquième séquences ci-dessus.

10

Comme on l'entend ici, le pourcentage d'identité entre deux séquences peptidiques peut être déterminé en réalisant un alignement optimal sur toute la longueur des séquences, en déterminant le nombre de positions alignées pour lesquelles les acides aminés sont identiques dans chaque séquence et en divisant ce nombre par le nombre total d'acides aminés dans la plus longue des deux

15

séquences. L'alignement optimal est celui qui donne le pourcentage d'identité le plus élevé entre les deux séquences.

De manière préférée également, une séquence variante selon l'invention présente au moins 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 98% d'identité avec SEQ ID NO : 1, SEQ ID NO : 2, SEQ ID NO : 3, SEQ ID NO : 4, SEQ ID NO : 5, ou SEQ ID NO : 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 ou 62.

La séquence variante selon l'invention est telle qu'un polypeptide constitué de la séquence variante doit permettre d'éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1 ; c'est-à-dire que l'administration d'un tel peptide, éventuellement cyclisé par formation d'au moins un pont disulfure inter-cystéines, si nécessaire après adjonction d'une ou deux cystéines au sein du peptide, et/ou à son extrémité N-terminale et/ou à son extrémité C-terminale, le peptide étant éventuellement lié à une molécule porteuse, notamment une protéine porteuse, telle que la KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin*), à un animal, tel qu'une souris, un rat ou un lapin, provoque la production d'anticorps dirigés contre une PD-L1, notamment une PD-L1 de la même espèce que celle à laquelle appartient la séquence avec laquelle la séquence variante présente le pourcentage d'identité le plus élevé. L'homme du métier sait bien comment déterminer si un anticorps est dirigé contre la PD-L1, notamment en mettant en œuvre un test ELISA. De manière préférée, les anticorps élicités par administration du peptide sont bloquants ou neutralisants, c'est-à-dire qu'ils empêchent la protéine PD-L1 d'exercer tout ou partie, notamment au moins 10%, 25%, 50%, 75%, de son activité, par exemple mesurée *in vitro*. Comme on l'entend ici l'activité de PD-L1 est de préférence une liaison à la protéine PD-1, qui peut être mesurée comme dans l'Exemple 2 qui suit.

De préférence, une séquence variante selon l'invention est sélectionnée dans le groupe constitué de :

- VYRSMISYGGADYKRIT (SEQ ID NO: 19),
- YRSMISYGGADYKRI (SEQ ID NO : 63)
- NQRILVVDPVTSEHELTSQ (SEQ ID NO: 20),
- YSTFRRLDPEENHTAE (SEQ ID NO: 21),
- YSTFRRLDPEENHTA (SEQ ID NO : 64).

VYRSMISYGGADYKRIT (SEQ ID NO: 19) dérive de VYRCMISYGGADYKRIT (SEQ ID NO : 3) par la substitution de la cystéine (C) en quatrième position par une sérine (S).

YRSMISYGGADYKRI (SEQ ID NO : 63) dérive de YRCMISYGGADYKRI (SEQ ID NO : 59) par la substitution de la cystéine (C) en troisième position par une sérine (S).

5 NQRILVVDPTSEHELTSQ (SEQ ID NO: 20) dérive de NQRILVVDPTSEHELTCQ (SEQ ID NO : 4) par la substitution de la cystéine (C) en avant-dernière position par une sérine (S).

YSTFRRLDPEENHTAE (SEQ ID NO: 21) dérive de YCTFRRLDPEENHTAE (SEQ ID NO : 5) par la substitution de la cystéine (C) en deuxième position par une sérine (S).

YSTFRRLDPEENHTA (SEQ ID NO : 64) dérive de YCTFRRLDPEENHTA (SEQ ID NO : 61) par la substitution de la cystéine (C) en deuxième position par une sérine (S).

10

Longueur du polypeptide

Le polypeptide selon l'invention comprend de préférence au plus 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40 ou 30 résidus d'acides aminés. Il est différent de la protéine PD-L1 et n'est pas constitué d'une portion de plus de 30 résidus d'acides aminés contigus de la protéine PD-L1. Comme l'homme du métier le comprend bien cela n'exclut pas qu'il puisse être constitué de deux ou plus portions de la protéine PD-L1 d'au plus 30 résidus d'acides aminés contigus, dans la mesure où ces portions ne sont pas agencées de manière à reconstituer une portion de la protéine PD-L1 de plus de 30 acides aminés contigus.

20 Comme cela apparaîtra clairement à l'homme du métier, le polypeptide selon l'invention peut comprendre plusieurs répétitions, par exemple 2, 3, 4, 5, 10 ou 20 répétitions, respectivement des première, deuxième, troisième, quatrième et cinquième séquences et de la séquence variante selon l'invention.

25 *Séquences en plus des séquences des première, deuxième, troisième, quatrième et cinquième séquences et des séquences variantes*

Par ailleurs, le polypeptide selon l'invention peut également comprendre des séquences additionnelles ne provenant pas de la protéine PD-L1.

30 Ces séquences additionnelles pourront notamment apporter des caractéristiques physico-chimiques permettant une présentation structurale améliorée ou une solubilité améliorée du polypeptide selon l'invention par rapport à un polypeptide similaire mais qui ne comprendrait pas ces séquences additionnelles.

Les séquences additionnelles peuvent également comprendre une ou plusieurs séquences de lien peptidique, c'est-à-dire de peptide linker, utiles pour une

liaison notamment à une molécule porteuse. De telles séquences de lien peptidique comprennent typiquement de 1 à 10, notamment de 4 à 6, résidus d'acides aminés.

Par ailleurs, ces séquences ne provenant pas de la protéine PD-L1, pourront aussi comprendre des épitopes appartenant à d'autres protéines, permettant
5 d'élucider ou de générer une réponse immunitaire dirigée contre ces autres protéines.

En outre, le polypeptide selon l'invention peut comprendre des séquences d'épitope(s) T exogène(s), préférablement universel(s), ce qui permet de renforcer l'immunogénicité du polypeptide selon l'invention.

Le polypeptide selon l'invention peut également comprendre au moins une
10 séquence d'une protéine porteuse, par exemple une particule de type virale (VLP), comme cela est notamment décrit dans la demande internationale WO 05/117983 pour le TNF.

Cyclisation du polypeptide

15 Le polypeptide selon l'invention peut être sous forme linéaire ou sous forme cyclisée. De préférence, le polypeptide selon l'invention est sous forme cyclisée. Cette cyclisation peut être de tout type connu de l'homme du métier.

Le choix de la stratégie de cyclisation selon l'invention peut notamment tenir compte de la meilleure présentation antigénique des épitopes contenus dans le
20 polypeptide selon l'invention, et ne porter que sur une partie du polypeptide (cyclisation au sein de la séquence). Ainsi, comme on l'entend ici, lorsque le polypeptide selon l'invention est sous forme cyclisée, seule une partie du polypeptide peut être incluse dans un cycle tandis que le reste du polypeptide est sous forme linéaire.

25 En fonction des groupes fonctionnels présents dans le polypeptide, cette cyclisation peut s'effectuer de plusieurs manières différentes, comme par exemple : de son extrémité C-terminale à extrémité N-terminale, de son extrémité N-terminale à une chaîne latérale, d'une chaîne latérale à son extrémité C-terminale ou encore entre deux chaînes latérales. Parmi les diverses modalités de cyclisation de
30 polypeptides, il est possible de citer la lactamisation, la lactonisation ou la formation d'un pont disulfure. En particulier, lors de la formation d'un pont disulfure inter-cystéine, c'est-à-dire entre les radicaux -SH de deux cystéines, les cystéines peuvent être déjà présentes dans la séquence variante selon l'invention ou dans les première, deuxième, troisième, quatrième et cinquième séquences selon l'invention, ou bien

être ajoutées au sein de ces séquences, ainsi qu'à leur extrémité N-terminale et/ou C-terminale.

Modifications post-traductionnelles, analogues d'acides aminés

5 En outre, le polypeptide selon l'invention peut comprendre des modifications post-traductionnelles, telles que des glycosylations, des méthylations, des acylations, notamment par des acides gras, ou des phosphorylations. En particulier, l'extrémité N-terminale du polypeptide selon l'invention peut être acétylée et l'extrémité C-terminale peut être modifiée par amidation.

10 Le polypeptide selon l'invention peut également comprendre un ou plusieurs analogues ou dérivés d'acides aminés, dont les acides aminés non naturels ou non standards, en particulier la norleucine (Nle).

Molécule porteuse

15 De manière préférée également, le polypeptide selon l'invention est fixé ou lié, notamment par liaison covalente, à une molécule porteuse, notamment une protéine porteuse.

En particulier, la molécule porteuse peut être la protéine *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH), l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), l'albumine sérique bovine (BSA), le toxoïde du tétanos (TT) et le toxoïde de la diphtérie (DT).

20 Le toxoïde de la diphtérie (DT) selon l'invention est de préférence choisi dans le groupe constitué de CRM 197, de CRM 176, de CRM 228, de CRM 45, de CRM 9, de CRM 102, de CRM 103, et de CRM 107.

De manière particulièrement préférée, la molécule porteuse est CRM 197.

25 La liaison du polypeptide selon l'invention à une molécule porteuse, notamment une protéine porteuse, peut être réalisée à l'aide d'un agent de couplage hétérobifonctionnel, tel que l'ester de N- γ -maleimidobutyryl-oxy succinimide (GMBS) et le dérivé sulfo-GMBS, l'ester du m-maléimidobenzoyl-n-hydroxysuccinimide (MBS) et le dérivé sulfo-MBS, le succinimidyl 4-(N-maleimidométhyl)cyclohexane-1-carboxylate (SMCC), un carbodiimide, le
30 bisdiazonium-benzidine (BDB) ou le glutaraldéhyde

Lorsque le GMBS, le MBS ou le SMCC sont utilisés, ils sont de préférence fixés sur une cystéine (C), qui si elle n'est pas présente dans une première, une deuxième, une troisième, une quatrième ou une cinquième séquence, ou une séquence

variante selon l'invention, peut être ajoutée, notamment à son extrémité N-terminale ou C-terminale. Par ailleurs, lorsqu'une cystéine est présente dans une première, une deuxième, une troisième, une quatrième ou une cinquième séquence, selon l'invention à une position non souhaitée, il est possible de mettre en œuvre, à la place, une séquence variante dans laquelle la cystéine est substituée par un autre acide aminé, tel qu'une serine, comme cela est illustré pour SEQ ID NO : 19, 20, 21, 63 et 64 respectivement par rapport à SEQ ID NO : 3, 4, 5, 59 et 61.

Lorsque le BDB est utilisé, il est de préférence fixé sur une tyrosine (Y), qui si elle n'est pas présente dans une première, une deuxième, une troisième, une quatrième ou une cinquième séquence, ou une séquence variante selon l'invention, peut être ajoutée, notamment à son extrémité N-terminale ou C-terminale. Par ailleurs, lorsqu'une tyrosine est présente dans une première, une deuxième, une troisième, une quatrième ou une cinquième séquence selon l'invention à une position non souhaitée, il est possible de mettre en œuvre, à la place, une séquence variante dans laquelle la tyrosine est substituée par un autre acide aminé, tel qu'une phénylalanine (F).

Par ailleurs, la liaison du polypeptide selon l'invention à une molécule porteuse, notamment une protéine porteuse, peut également être réalisée à l'aide d'un lien peptidique ou peptide linker, qui se lie au polypeptide selon l'invention d'un côté et à la molécule porteuse de l'autre côté, éventuellement via un agent de couplage hétérobifonctionnel tel que défini ci-dessus. De tels liens peptidiques comprennent typiquement de 1 à 10, notamment de 4 à 6, résidus d'acides aminés.

De manière tout particulièrement préférée le polypeptide selon l'invention est fixé sur la protéine porteuse CRM197 selon une construction représentée par une formule sélectionnée dans le groupe constitué des formules suivantes :

Construction	SEQ ID NO :
CRM197-[GMB- CVYWEMEDKNIQF +Amide] _n	22
[Acétyl+ VYWEMEDKNIQFC -GMB] _n -CRM197	23
[Acétyl+ ARLLKDQLSLGNAALQIC -GMB] _n -CRM197	24
CRM197-[GMB- CARLLKDQLSLGNAALQI +Amide] _n	25
CRM197-[GMB- CVYRSMISYGGADYKRIT +Amide] _n	26
[Acétyl+ VYRSMISYGGADYKRITC -GMB] _n -CRM197	27
CRM197-[GMB- CNQRILVVDPTSEHELTSQ +Amide] _n	28
[Acétyl+ NQRILVVDPTSEHELTSQC -GMB] _n -CRM197	29

CRM197-[GMB- CYSTRRLDPEENHTAE +Amide] _n	30
[Acétyl+ YSTRRLDPEENHTAEC -GMB] _n -CRM197	31
CRM197-[GMB-cyclo(CYWEMEDKNIQF)] _n	32
CRM197-[GMB-cyclo(CRLLKDQLSLGNAALQI)] _n	33
CRM197-[GMB-cyclo(CYRSMISYGGADYKRIT)] _n	34
CRM197-[GMB-cyclo(CNQRILVVDPTSEHELTSQ)] _n	28
CRM197-[GMB-cyclo(CYSTRRLDPEENHTAE)] _n	30
CRM197-[GMB- C -cyclo(QVYWEMEDKNIQFK)] _n	35
[cyclo(QVYWEMEDKNIQFK)- C -GMB] _n - CRM197	36
CRM197-[GMB- C -cyclo(QARLLKDQLSLGNAALQIK)] _n	37
[cyclo(QARLLKDQLSLGNAALQIK)- C -GMB] _n - CRM197	38
CRM197-[GMB- C -cyclo(QVYRCMISYGGADYKRITK)] _n	39
[cyclo(QVYRCMISYGGADYKRITK)- C -GMB] _n - CRM197	40
CRM197-[GMB- C -cyclo(KNQRILVVDPTSEHELTCQ)] _n	41
[cyclo(KNQRILVVDPTSEHELTCQ)- C -GMB] _n -CRM197	42
CRM197-[GMB- C -cyclo(KYSTRRLDPEENHTAEQ)] _n	43
[cyclo(KYSTRRLDPEENHTAEQ)- C -GMB] _n - CRM197	44
[cycloS-S(Acétyl+ CYWEMEDKNIQC) G-Nle-EC +Amide-GMB] _n - CRM197	45
[cycloS-S(Acétyl+ CRLLKDQLSLGNAALQIC) GE-Nle-EC -GMB] _n -CRM197	46
[cycloS-S(Acétyl+ RCMISYGGADYC) R-Nle-RC +Amide-GMB] _n -CRM197	47
[cycloS-S(Acétyl+ CYRSMISYGGADYKRIC) G-Nle-RC +Amide-GMB] _n -CRM197	48
[cycloS-S(CQRILVVDPTSEHELTC) GE-Nle-EC +Amide-GMB] _n -CRM197	49
[cycloS-S(Acétyl+ CTFRRLDPEENHTAC) G-Nle-SC +Amide-GMB] _n -CRM197	50

où :

- CRM197 désigne la protéine porteuse,
- GMB désigne le N-γ-maleimidobutryl,
- 5 - Acétyl+ indique que l'extrémité N-terminale est acétylée,
- Amide+ indique que l'extrémité C-terminale est modifiée par amidation,
- cyclo() indique une cyclisation de type lactame entre les chaînes latérales des résidus d'acides aminés en C-terminal et en N-terminal,
- cycloS-S() indique une cyclisation par pont disulfure entre les groupements
- 10 sulfhydriles des cystéines présentes en C-terminal et en N-terminal,
- les crochets ([X]_n) indiquent qu'un ou plusieurs polypeptides sont fixés sur la protéine porteuse et

- la partie soulignée représente le polypeptide selon l'invention dont le SEQ ID NO est indiqué dans la colonne de droite.

Ainsi, de manière tout particulièrement préférée le polypeptide selon l'invention est constitué d'une séquence sélectionnée dans le groupe constitué de
5 SEQ ID NO : 22-50.

Préparation du polypeptide

Le polypeptide selon l'invention peut être préparé par toute méthode connue dans l'état de la technique et notamment par synthèse chimique. Il est
10 également possible de le préparer par expression de l'acide nucléique selon l'invention dans des cellules eucaryotes ou procaryotes.

Activité du polypeptide

Le polypeptide selon l'invention, si nécessaire lié à une molécule porteuse, est
15 immunogène, c'est-à-dire qu'il peut éliciter, ou provoquer, une réaction immunitaire, notamment de type humorale, c'est-à-dire la production d'anticorps, par un individu, notamment de type mammifère, auquel il est administré. En particulier, le polypeptide selon l'invention permet d'éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1, notamment des anticorps anti-PD-L1, de préférence des
20 anticorps anti-PD-L1 bloquants ou neutralisants, c'est-à-dire qu'ils empêchent la protéine PD-L1 d'exercer tout ou partie, notamment au moins 10%, 25%, 50%, 75%, de son activité, par exemple mesurée *in vitro*. Comme on l'entend ici l'activité de PD-L1 est de préférence une liaison à la protéine PD-1, qui peut être mesurée
comme indiqué dans l'Exemple 2 qui suit.

25

Acide nucléique

L'acide nucléique selon l'invention est de l'ARN ou de l'ADN, de préférence de l'ADN. On préfère que l'acide nucléique selon l'invention soit lié de manière opératoire à une séquence promotrice procaryote et/ou eucaryote, notamment de
30 mammifère ou de virus. Par ailleurs, l'acide nucléique selon l'invention peut être inclus dans un vecteur, tel qu'un plasmide ou un virus.

Anticorps, fragments d'anticorps et aptamères

Les anticorps, fragments d'anticorps, et aptamères selon l'invention sont dits être spécifiquement dirigés contre un polypeptide tel que défini ci-dessus lorsqu'ils ne présentent essentiellement pas de liaison à un autre polypeptide, qui ne comprend pas le polypeptide défini ci-dessus, dans des conditions permettant la liaison des anticorps, fragment d'anticorps, et aptamères selon l'invention aux polypeptides contre lesquels ils sont spécifiquement dirigés.

L'anticorps selon l'invention peut être polyclonal ou monoclonal, de préférence monoclonal. Par ailleurs, comme on l'entend ici, les « fragments d'anticorps » comprennent au moins une partie de liaison à l'antigène de l'anticorps dont ils sont issus, et sont notamment de type Fab, Fab', F(ab')₂, Fv stabilisé par disulfure (dsFv), région V dimérisée (diacorps), trimérisée, tétramérisée ou pentamérisée, Fv à chaîne unique (scFv), région déterminant la complémentarité (CDR).

Les anticorps peuvent être de toute espèce, notamment humains, de souris, de rat, de lapin ou de camélidé. Par ailleurs, lorsqu'ils ne sont pas humains, ils peuvent également être humanisés, c'est-à-dire que les parties constantes de ces anticorps sont remplacées partiellement ou en totalité par des parties constantes correspondantes humaines.

Les anticorps selon l'invention peuvent être obtenus par immunisation d'un animal à l'aide d'un polypeptide selon l'invention selon des techniques bien connues de l'homme du métier.

Comme on l'entend ici, les aptamères sont des acides nucléiques, en particulier des ARN, capables de se lier spécifiquement à une cible moléculaire, telle qu'une protéine. Les aptamères peuvent notamment être obtenus par mise en œuvre de la technique SELEX bien connue de l'homme du métier, à partir des polypeptides selon l'invention.

Utilisation thérapeutique

30 *Maladies*

De préférence, la maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-L1 ou de la protéine PD-1 selon l'invention est un cancer ou une maladie infectieuse.

Plus préférablement, la maladie liée ou due à la protéine PD-L1 ou à la protéine PD-1 est sélectionnée dans le groupe constitué :

- du mélanome métastatique non résecable, du carcinome pulmonaire métastatique non à petites cellules avancé (NSCLC), du NSCLC métastatique avancé progressant en particulier avec ou après une chimiothérapie à base de platine, du carcinome rénal avancé, notamment métastatique, et du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique en particulier ne répondant pas à la chimiothérapie à base de dérivés du platine, du cancer de la prostate, du cancer du sein, du cancer colo-rectal, ou tout autre cancer où l'axe PD-1/PD-L1 est mis en jeu dans la suppression d'une réponse immunitaire anti-tumorale
- des infections bactériennes, telles que la pneumonie, la méningite, le syndrome de choc toxique, les intoxications alimentaires, la gastrite, les ulcères, la gonorrhée, les furoncles, les abcès, l'impétigo, les otites, les angines, les infections des voies urinaires et génitales et les infections broncho-pulmonaires,
- des infections virales, telles que la grippe, la rougeole, l'hépatite B, l'hépatite C, les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les infections par les virus de type Herpès comme par exemple le cytomegalovirus ou le virus d'Epstein-Barr, l'herpès, et les infections par le virus du papillome humain (VPH), et
- des infections fongiques, telles que la blastomycose, la coccidioiodomycose, l'histoplasme, la paracoccidioiodomycose, la candidose, la cryptococcose, l'aspergillose, la mucomycose et la pneumocystose.

20

Individu

Le ou les individus selon l'invention sont des animaux, de préférence des mammifères ou des marsupiaux, plus préférablement des humains, des chevaux, des bovins, des cochons, des moutons, des chèvres, des chameaux, des dromadaires, des chiens ou des chats, le plus préférablement des humains. On préférera, selon l'invention que le polypeptide selon l'invention soit dérivé d'une protéine PD-L1 appartenant à la même espèce que l'individu chez lesquels le polypeptide doit être utilisé ou administré.

30 *Administration*

De préférence, le polypeptide, la composition pharmaceutique, le médicament ou le produit selon l'invention est administré ou sous une forme administrable par la voie orale, mucosale, notamment sublinguale, parentérale,

intrapéritonéale, transcutanée, intradermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou intra-artérielle.

Doses

- 5 Dans le cadre de l'invention, le polypeptide selon l'invention peut être administré à des doses allant par exemple de 1 ng à 1 g, de préférence de 1 µg à 1 mg.

Véhicule pharmaceutiquement acceptable

- 10 Comme on l'entend ici, un « véhicule pharmaceutiquement acceptable » regroupe l'ensemble des composés, notamment les excipients, pouvant être administrés à un individu en conjonction avec un principe actif pharmacologique.

Adjuvant

- 15 Par ailleurs, notamment lorsqu'il est utilisé dans un cadre vaccinal ou prophylactique le polypeptide selon l'invention peut être associé ou combiné à un adjuvant, ou la composition pharmaceutique, le médicament ou le produit selon l'invention peut comprendre un adjuvant. L'adjuvant peut être de tout type adapté à augmenter la réponse immunitaire d'un individu, animal ou humain, à
- 20 l'administration d'un polypeptide. Il peut ainsi s'agir d'adjuvant complet ou incomplet de Freund, de Montanide ISA 51 VG, d'hydroxyde d'aluminium, de phosphate d'aluminium ou de phosphate de calcium par exemple ; le Montanide ISA 51 VG et les hydroxydes d'aluminium ou de phosphate d'aluminium étant préférés. L'adjuvant peut être associé au polypeptide selon l'invention en réalisant un mélange 1/1 en
- 25 volume d'une solution d'adjuvant et d'une solution comprenant le polypeptide.

Autre thérapie

- 30 Comme on l'entend ici l'expression « autre thérapie » désigne une thérapie pharmacologique avec au moins un autre composé différent du polypeptide selon l'invention ou une thérapie non-pharmacologique comme par exemple une radiothérapie, notamment anti-cancéreuse.

Autre composé

L'autre composé utile pour éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1 selon l'invention peut notamment être un polypeptide différent de celui de l'invention, dérivé de la protéine PD-L1 ou un polypeptide dérivé de la protéine PD-1.

Par ailleurs, l'autre composé destiné à la prévention ou au traitement d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-L1 ou de la protéine PD-1, en particulier lors d'un cancer ou d'une maladie infectieuse peut être un composé de chimiothérapie anticancéreuse, un composé d'immunothérapie anticancéreuse, par exemple un anticorps monoclonal, un antibiotique, un antiviral, notamment de type interféron, ou un antimycotique.

En outre, notamment lorsqu'il est utilisé dans un cadre vaccinal ou qu'il est compris dans un vaccin ou une composition vaccinale, le polypeptide selon l'invention peut être combiné à d'autres antigènes destinés à éliciter une réponse immunitaire contre une cible différente de la protéine PD-L1, par exemple la protéine PD-1. Ce type de combinaison est utile pour la préparation de vaccins multivalents.

Comme on l'entend ici l'expression « en combinaison » ou « produit de combinaison » signifie que le polypeptide tel que défini ci-dessus et l'autre composé tel que défini ci-dessus peuvent être associés au sein d'une même composition pharmaceutique ou d'un même médicament, et donc être administrés ensemble, ou bien être administrés de manière séparée, c'est-à-dire selon des voies d'administration distinctes et/ou des régimes d'administration distincts, sous réserve que lorsqu'ils sont administrés de manière séparée les périodes d'activité prophylactique ou thérapeutique du polypeptide tel que défini ci-dessus et de l'autre composé tel que défini ci-dessus se recouvrent en totalité ou en partie.

Ainsi, lorsque le polypeptide et l'autre composé sont administrés de manière séparée, le polypeptide tel que défini ci-dessus sera de préférence administré dans les 24 heures, plus préférentiellement dans les 2 heures, et encore plus préférentiellement dans l'heure, suivant l'administration de l'autre composé tel que défini ci-dessus, et son administration sera éventuellement poursuivie les jours suivants. Réciproquement, l'autre composé tel que défini ci-dessus sera de préférence administré dans les 24 heures, plus préférentiellement dans les 2 heures, et encore plus préférentiellement dans l'heure, suivant l'administration du polypeptide tel que défini ci-dessus, et son

administration sera éventuellement poursuivie les jours suivants. Dans un autre mode de réalisation préférée de l'invention, lorsque le polypeptide tel que défini ci-dessus et l'autre composé tel que défini ci-dessus sont administrés de manière séparée, ils sont administrés essentiellement simultanément.

5

L'invention est davantage illustrée à l'aide des figures et des Exemples, non limitatifs, qui suivent.

Description des figuresFigure 1

5 La figure 1 représente la quantité relative d'anticorps anti-hPD-L1 (mesure de la densité optique par ELISA) présent dans le sérum (au 1/500^{ème}) de souris SWISS (n=8/groupe) immunisées avec les peptides PPV-09-01, PPV-09-02, PPV-09-03, PPV-09-04, PPV-09-05 ou PPV-09-06. Le trait horizontal à 0,2 unité de DO représente le seuil de significativité.

10 Figure 2

La figure 2 représente le pourcentage de neutralisation de l'interaction PD1/PD-L1 obtenus avec des anticorps purifiés de lapins (n=4/groupe) immunisés avec les peptides PPV-09-01, PPV-09-02, PPV-09-03, PPV-09-04, PPV-09-05 ou PPV-09-06.

15

EXEMPLES

Exemple 1 : Reconnaissance de la protéine entière PD-L1 humaine (hPD-L1) par des sérums de souris immunisées avec des peptides dérivés de hPD-L1.

5 Six peptides dérivés de la protéine PD-L1 humaine ont été synthétisés chimiquement, cyclisés par addition de cystéines à leurs extrémités, puis formation de ponts disulfure. Ils ont ensuite été couplés à une protéine porteuse, la CRM197 (*C-Reactive Material 197*), à l'aide de l'agent de couplage GMBS.

10 Pour chaque conjugué, des souris SWISS (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France) exemptes d'organismes pathogènes spécifiques ont été immunisées par voie sous-cutanée avec 100 µg d'équivalent peptide dérivés de PD-L1 humaine (PPV-09-01, PPV-09-02, PPV-09-03, PPV-09-04, PPV-09-05 ou PPV-09-06 ; voir Tableau 1) émulsionnés en adjuvant Montanide ISA 51 VG (n=8 par conjugué). Les souris ont reçu quatre injections sous-cutanées espacées de 15 jours (J0, J15, J30 et J45).

15

Tableau 1 : Peptides dérivés de PD-L1 humaine utilisés pour l'immunisation

Polypeptide	Résidus de PD-L1	Construction
PPV-09-01	113-123	[cycloS-S(Acétyl+ RCMISYGGADYC) R-Nle-RC +Amide-GMB] _n -CRM197
PPV-09-02	112-126	[cycloS-S(Acétyl+ CYRSMISYGGADYKRIC) G-Nle-RC +Amide-GMB] _n -CRM197
PPV-09-03	86-101	[cycloS-S(Acétyl+ CRLKDQLSLGNAALQIC) GE-Nle-EC -GMB] _n -CRM197
PPV-09-04	56-66	cycloS-S(Acétyl+ CYWEMEDKNIQC) G-Nle-EC +Amide-GMB] _n -CRM197
PPV-09-05	209-222	[cycloS-S(Acétyl+ CTFRRLDPEENHTAC) G-Nle-SC +Amide-GMB] _n -CRM197
PPV-09-06	139-155	[cycloS-S(CQRILVVDPVTSEHETC) GE-Nle-EC +Amide-GMB] _n -CRM197

Les résidus d'acides aminés sont annotés à partir de la séquence de la protéine PD-L1 humaine (Swissprot Q9NZQ7)

20 La quantité relative d'anticorps anti-PD-L1 est évaluée dans les sérums de souris à J54 par ELISA (dilution au 1/500ème).

On observe que l'ensemble des conjugué testés engendrent des anticorps reconnaissant la protéine PD-L1 humaine (**Figure 1**). Toutefois, le conjugué PPV-09-03 est moins immunogène que les autres.

5 Exemple 2 : Neutralisation de l'activité biologique de PD-L1 humaine par des anticorps purifiés à partir du sérum de lapins immunisés par les peptides dérivés de PD-L1 humaine

10 La capacité neutralisante des IgG purifiées à partir du sérum des lapins (n=4/groupe) respectivement immunisés avec les peptides PPV-09-01, PPV-09-02, PPV-09-03, PPV-09-04, PPV-09-05 ou PPV-09-06, a été évaluée dans un test cellulaire de neutralisation de l'interaction PD-1/PD-L1 (Promega, J1250). Ce test repose sur l'interaction entre 2 lignées cellulaires :

- une lignée de cellules effectrices Jurkat exprimant le gène PD-1 humain et le gène de la luciférase placé sous le contrôle de l'élément de réponse NFAT-RE,
- 15 - une lignée de cellules CHO-K1 exprimant le gène PD-L1 humain et une protéine de surface permettant d'activer les TCR d'une manière antigène-dépendante.

Lorsque les 2 lignées sont co-cultivées, l'interaction de la protéine PD-1 avec la protéine PD-L1 inhibe la signalisation via le TCR et l'expression de la luciférase (aucune luminescence ne sera émise). En revanche, l'addition d'anticorps anti-PD-
20 L1 neutralisant l'interaction de PD-1 avec PD-L1 va lever le signal inhibiteur, entraîner l'activation du TCR et l'émission de luminescence.

Descriptif de l'expérience réalisée :

25 Mise en plaque (J1) : ensemencement d'une plaque 96 puits à fond plat, traitée pour la culture cellulaire avec les cellules CHO-K1. Incuber la plaque 20h à 37°C.

Incubation des échantillons et révélation (J2) : distribution sur la plaque contenant les cellules CHO-K1, des échantillons d'anticorps à tester ainsi que des cellules effectrices Jurkat. La plaque est alors incubée 6h à 37°C.

30 Ajout dans chaque puits du réactif de révélation Bio-Glo™. Incubation de 30 minutes à température ambiante. Mesure de la luminescence à l'aide d'un luminomètre.

On observe que les IgG des lapins immunisés avec les peptides PPV-09-01, PPV-09-02, PPV-09-03, PPV-09-04, PPV-09-05 ou PPV-09-06 neutralisent l'interaction de la protéine PD-1 avec la protéine PD-L1 à des degrés variés, d'environ 10% à environ 50% (**Figure 2**).

REVENDEICATIONS

1. Polypeptide comprenant, ou constitué de :

- 5 - une première séquence constituée d'au moins 8 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 111 à 127 de la protéine PD-L1 et d'au plus 30 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence complète de la protéine PD-L1, ou une séquence variante présentant au moins 75% d'identité avec la première
- 10 séquence ;

sous réserve que le polypeptide soit différent de la protéine PD-L1 et qu'il ne soit pas constitué d'une portion de plus de 30 résidus d'acides aminés contigus de la protéine PD-L1, et

- sous réserve que des polypeptides constitués de séquences variantes de la première
- 15 séquence permettent d'éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1,
- dans lequel le polypeptide est sous forme cyclisée.

2. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel la première séquence est

20 constituée d'au moins 12 résidus d'acides aminés contigus choisis au sein de la séquence s'étendant des résidus d'acides aminés 111 à 127 de la protéine PD-L1.

3. Polypeptide selon la revendication 1 ou 2, dans lequel la première séquence est constituées au plus des résidus d'acides aminés 111 à 127 de la protéine PD-L1.

25 4. Polypeptide selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel la protéine PD-L1 est sélectionnée dans le groupe constitué de la protéine PD-L1 humaine, de la protéine PD-L1 de souris, de la protéine PD-L1 de singe, de la protéine PD-L1 de cheval, de la protéine PD-L1 de bovin, de la protéine PD-L1 de cochon, de la protéine PD-L1 de mouton, de la protéine PD-L1 de chèvre, de la protéine PD-L1 de chameau et de la

30 protéine PD-L1 de dromadaire, de la protéine PD-L1 de chien, et de la protéine PD-L1 de chat.

5. Polypeptide selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel la protéine PD-L1 est la protéine PD-L1 humaine.
6. Polypeptide selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel :
- 5 - la première séquence est constituée de SEQ ID NO : 3, 56, 57, 58 ou 59.
7. Polypeptide selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel le polypeptide est lié à une molécule porteuse.
- 10 8. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de substance active :
- au moins un polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 7, éventuellement en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
- 15 9. Utilisation d'un polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 7, pour la préparation d'un anticorps, d'un fragment d'anticorps ou d'un aptamère.
10. Anticorps, fragment d'anticorps, ou aptamère anti-PD-L1 spécifiquement dirigé contre le polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 6, sous réserve
20 que le polypeptide ne comprenne pas plus de deux résidus d'acides aminés en plus de la première séquence ou de ses séquences variantes.
11. Anticorps, fragment d'anticorps, ou aptamère selon la revendication 10, pour une utilisation à titre de médicament.
- 25 12. Polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 7, ou composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 8, pour une utilisation dans une méthode pour éliciter une réponse immunitaire dirigée contre la protéine PD-L1 chez un individu.
- 30 13. Polypeptide tel que défini dans l'une des revendications 1 à 7, composition pharmaceutique telle que définie dans la revendication 8, ou anticorps, fragment d'anticorps ou aptamère tel que défini dans la revendication 10, pour une utilisation

dans une méthode de prévention ou de traitement d'une maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-L1 ou de la protéine PD-1 chez un individu.

5 **14.** Polypeptide, composition pharmaceutique, ou anticorps, fragment d'anticorps ou aptamère pour une utilisation selon la revendication 13, dans laquelle la maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-1 ou de la protéine PD-L1 est un cancer ou une maladie infectieuse.

10 **15.** Polypeptide, composition pharmaceutique, ou anticorps, fragment d'anticorps ou aptamère pour une utilisation selon la revendication 13 ou 14, dans laquelle la maladie liée ou due à l'expression de la protéine PD-L1 ou de la protéine PD-1, est sélectionnée dans le groupe constitué :

- du mélanome métastatique non résecable, du carcinome pulmonaire métastatique non à petites cellules avancé (NSCLC), du NSCLC métastatique avancé progressant en particulier avec ou après une chimiothérapie à base de platine, du carcinome rénal avancé, notamment métastatique, et du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique en particulier ne répondant pas à la chimiothérapie à base de dérivés du platine, du cancer de la prostate, du cancer du sein, du cancer colorectal, ou tout autre cancer où l'axe PD-1-PD-L1 est mis en jeu dans la suppression
- 20 d'une réponse immunitaire anti-tumorale
- des infections bactériennes, telles que la pneumonie, la méningite, le syndrome de choc toxique, les intoxications alimentaires, la gastrite, les ulcères, la gonorrhée, les furoncles, les abcès, l'impétigo, les otites, les angines, les infections des voies urinaires et génitales et les infections broncho-pulmonaires,
- 25 - des infections virales, telles que la grippe, la rougeole, l'hépatite B, l'hépatite C, les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les infections par les virus de type Herpès comme par exemple le cytomegalovirus ou le virus d'Epstein-Barr, l'herpès, et les infections par le virus du papillome humain (VPH), et
- des infections fongiques, telles que la blastomycose, la coccidioiodomycose, l'histoplamose, la paracoccidioiodomycose, la candidose, la cryptococcose,
- 30 l'aspergillose, la mucormycose et la pneumocystose.

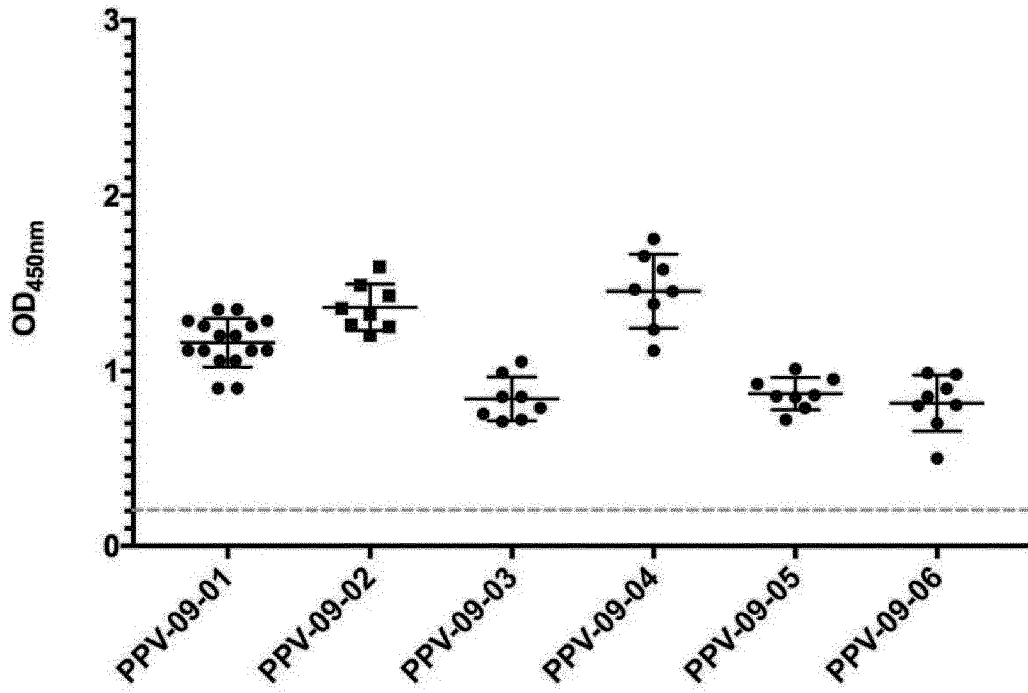


Figure 1

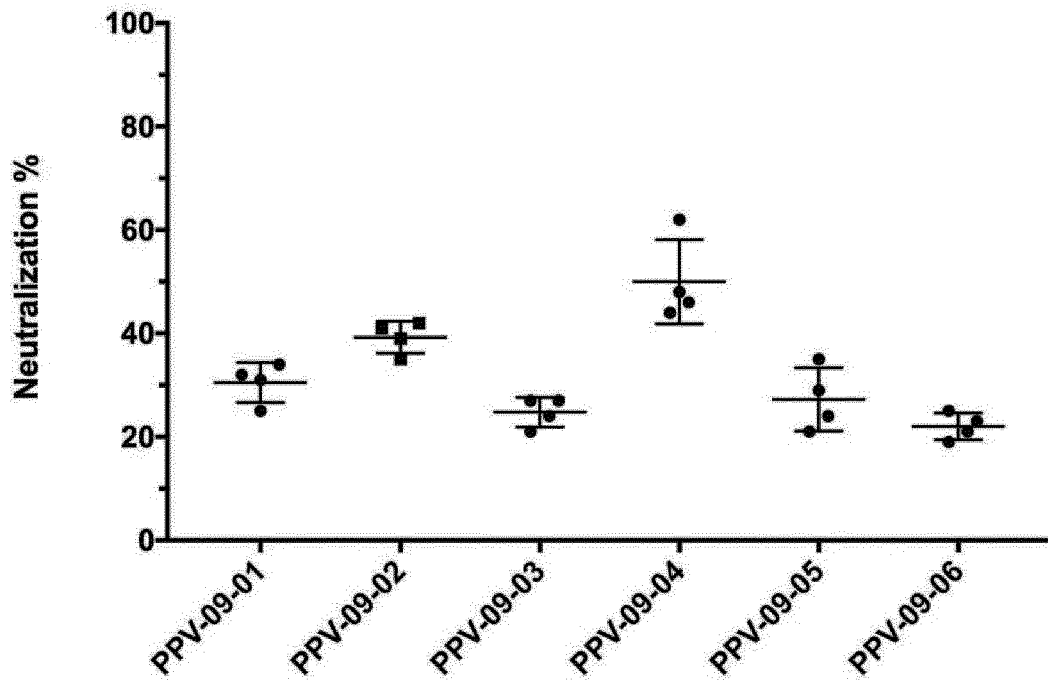


Figure 2

SEQUENCE LISTING

<110> PEPTINOV SAS
CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET METIERS

<120> COMPOSITION VACCINALE ANTI-PD-L1

<130> B000082FR

<160> 64

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 1

Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 2

Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln
1 5 10 15

Ile

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 3

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

Thr

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 4

Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu
1 5 10 15

Thr Cys Gln

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 5

Tyr Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu
1 5 10 15

<210> 6

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Leu Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Ile Phe Arg Arg Leu Gly Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Phe Leu Leu Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Tyr Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Met Lys Lys Ser
260 265 270

Gly Ile Arg Val Thr Asn Ser Lys Lys Gln Arg Asp Thr Gln Leu Glu
275 280 285

Glu Thr
290

- <210> 8
- <211> 290
- <212> PRT
- <213> Mus musculus

<400> 8

Met Arg Ile Phe Ala Gly Ile Ile Phe Thr Ala Cys Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu
35 40 45

Asp Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val
50 55 60

Ile Gln Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn
65 70 75 80

Phe Arg Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Ala Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly
165 170 175

Lys Arg Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val
180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile
210 215 220

Ile Pro Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His Trp
225 230 235 240

Val Leu Leu Gly Ser Ile Leu Leu Phe Leu Ile Val Val Ser Thr Val
245 250 255

Leu Leu Phe Leu Arg Lys Gln Val Arg Met Leu Asp Val Glu Lys Cys
260 265 270

Gly Val Glu Asp Thr Ser Ser Lys Asn Arg Asn Asp Thr Gln Phe Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 9
<211> 288
<212> PRT
<213> Equus caballus

<400> 9

Met Arg Ile Val Ser Val Phe Thr Phe Met Ala Tyr Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Thr Lys Asp Leu Tyr Val Val Asp Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Glu Pro Leu
35 40 45

Asn Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asn Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Glu Glu Asp Pro Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Phe Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Arg Val His Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Thr Ile Thr Asn Ser Glu Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Ala Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Arg Arg Ser Gly Leu Glu Glu Asn Ser Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

Ile Pro Glu Pro Leu Ile Val Pro Ala Asn Lys Arg Thr His Leu Ala
225 230 235 240

Ile Leu Gly Val Ile Pro Leu Leu Leu Val Ala Leu Thr Ile Ile Ile
245 250 255

Cys Leu Lys Arg His Val Arg Met Met Asp Val Glu Lys Cys Ile Thr
260 265 270

Arg Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Asn Asp Thr Gln Phe Glu Glu Thr
275 280 285

<211> 289
<212> PRT
<213> Bos taurus

<400> 10

Met Arg Ile Tyr Ser Val Leu Thr Phe Met Ala Tyr Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Ser Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Arg Phe Pro Val Asp Lys Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Leu Val Leu Val Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Lys Glu Asp Pro Asn Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr His Gly Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Phe Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Tyr His Thr Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Asp Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Ser Ile Thr Ser Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asp Lys Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Arg Arg Leu Gly His Glu Glu Asn Asn Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

Ile Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Pro Ala Lys Lys Arg Asn His Leu Val
225 230 235 240

Thr Leu Gly Ala Leu Phe Leu Cys Leu Ser Val Thr Leu Ala Val Ile
245 250 255

Phe Cys Leu Lys Arg Asp Val Arg Met Met Asp Val Glu Lys Cys Asp
260 265 270

Thr Arg Asp Met Asn Ser Lys Gln Gln Asn Ala Thr Gln Phe Glu Glu
275 280 285

Thr

<210> 11
<211> 287
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<400> 11

Met Arg Ile Cys Ser Ile Phe Thr Phe Met Ala Tyr Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Glu Ala Phe Thr Ile Thr Val Pro Lys Asp Met Tyr Glu Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Arg Phe Pro Val Asp Lys Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Met Lys Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Glu Glu Asp Leu Asn Val Gln His Ser Ser

<210> 12
<211> 316
<212> PRT
<213> Ovis aries

<400> 12

Met Arg Ile Tyr Ser Val Leu Thr Phe Met Ala Tyr Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Arg Phe Pro Val Asp Gln Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Leu Val Leu Val Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Lys Glu Asp Leu Asn Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr His Gly Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Tyr Pro Thr Val Ser Val Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Asp Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Ser Ile Thr His Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asp Lys Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Arg Arg Leu Gly His Glu Glu Asn Asn Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

Ile Pro Glu Pro Tyr Pro Asp Pro Ala Lys Thr Arg Asn His Leu Val
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ala Leu Phe Leu Phe Leu His Val Thr Leu Ala Val Ile
245 250 255

Phe Cys Leu Lys Arg Asn Val Arg Lys Met Asp Val Glu Lys Cys Gly
260 265 270

Thr Gln Asp Met Asn Ser Lys Gln Gln Asn Gly Lys Asn Phe Ser Arg
275 280 285

Asp Trp Lys Leu Lys Lys Gly Asn Lys Lys Leu Lys Asn Lys Gly Lys
290 295 300

Ala Ile Ile Ile Ile Ser Pro Tyr Phe Thr Glu Cys
305 310 315

<210> 13
<211> 289
<212> PRT
<213> Capra hircus

<400> 13

Met Arg Ile Tyr Ser Val Leu Thr Phe Met Ala Tyr Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Arg Phe Pro Val Asp Gln Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Leu Val Leu Val Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Lys Glu Asp Leu Asn Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr His Gly Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Tyr His Thr Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Asp Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Ser Ile Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asp Lys Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Arg Arg Leu Gly His Glu Glu Asn Asn Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

Ile Pro Glu Pro Tyr Pro Asp Pro Ala Lys Thr Arg Asn His Leu Val
225 230 235 240

Ile Leu Gly Ala Leu Phe Leu Phe Leu His Val Thr Leu Ala Val Ile
245 250 255

Phe Cys Leu Lys Arg Asn Val Arg Lys Met Asp Val Glu Lys Cys Gly
260 265 270

Thr Gln Asp Met Asn Ser Lys Gln Gln Asn Ala Thr His Phe Glu Glu
275 280 285

Thr

<210> 14

<211> 289

<212> PRT

<213> Camelus bactrianus

<400> 14

Met Arg Ile Cys Ser Val Phe Thr Phe Val Ala Tyr Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Lys Phe Pro Val Asp Lys Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Glu Glu Asp Leu Asn Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Phe Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Met Asp

130

135

140

Pro Val Thr Ala Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Arg Val Leu Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Thr Val Thr Ser Ser Gln Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Ile Phe Arg Arg Leu Gly His Glu Glu Asn Ser Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

Ile Pro Glu Pro Tyr Val Asp Pro Ala Lys Lys Arg Thr His Leu Val
225 230 235 240

Val Leu Gly Ala Ala Leu Leu Val Leu Gly Val Ile Leu Thr Val Ile
245 250 255

Phe Cys Leu Lys Arg Asp Val Arg Met Met Asp Val Glu Lys Cys Val
260 265 270

Thr Arg Asp Thr Asn Ser Arg Lys Gln Asn Asp Pro Gln Phe Glu Glu
275 280 285

Thr

<210> 15

<211> 289

<212> PRT

<213> Camelus bactrianus

<400> 15

Met Arg Ile Cys Ser Val Phe Thr Phe Val Ala Tyr Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Lys Phe Pro Val Asp Lys Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Glu Glu Asp Leu Asn Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Phe Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Met Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ala Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Arg Val Leu Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Thr Val Thr Ser Ser Gln Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Ile Phe Arg Arg Leu Gly His Glu Glu Asn Ser Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

- 18 -

Ile Pro Glu Pro Tyr Val Asp Pro Ala Lys Lys Arg Thr His Leu Val
225 230 235 240

Val Leu Gly Ala Ala Leu Leu Val Leu Gly Val Ile Leu Thr Val Ile
245 250 255

Phe Cys Leu Lys Arg Asp Val Arg Met Met Asp Val Glu Lys Cys Val
260 265 270

Thr Arg Asp Thr Asn Ser Arg Lys Gln Asn Asp Pro Gln Phe Glu Glu
275 280 285

Thr

<210> 16
<211> 289
<212> PRT
<213> Camelus dromedarius

<400> 16

Met Arg Ile Cys Ser Val Phe Thr Phe Val Ala Tyr Cys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Lys Phe Pro Val Asp Lys Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Glu Glu Asp Leu Asn Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Phe Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Met Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ala Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Arg Val Leu Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Thr Val Thr Ser Ser Gln Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Ile Phe Arg Arg Leu Gly His Glu Glu Asn Ser Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

Ile Pro Glu Pro Tyr Val Asp Pro Ala Lys Lys Arg Thr His Leu Val
225 230 235 240

Val Leu Gly Ala Ala Leu Leu Val Leu Gly Ile Ile Leu Thr Val Ile
245 250 255

Phe Cys Leu Lys Arg Asp Val Arg Met Met Asp Val Glu Lys Cys Val
260 265 270

Thr Arg Asp Thr Asn Ser Arg Lys Gln Asn Asp Pro Gln Phe Glu Glu
275 280 285

Thr

<210> 17
<211> 289
<212> PRT

<213> Canis familiaris

<400> 17

Met Arg Met Phe Ser Val Phe Thr Phe Met Ala Tyr Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Ser Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Gly Asn Val Thr Met Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Asn Gly Lys Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Phe Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Arg Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Gly Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val His Ala Pro Tyr Arg Asn Ile Ser Gln Arg Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Met Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Arg Val Leu Ser Gly
165 170 175

Lys Thr Thr Ile Thr Asn Ser Asn Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Thr Leu Asn Ile Asn Ala Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys

195

200

205

Thr Phe Gln Arg Ser Gly Pro Glu Glu Asn Asn Thr Ala Glu Leu Val
210 215 220

Ile Pro Glu Arg Leu Pro Val Pro Ala Ser Glu Arg Thr His Phe Met
225 230 235 240

Ile Leu Gly Pro Phe Leu Leu Leu Leu Gly Val Val Leu Ala Val Thr
245 250 255

Phe Cys Leu Lys Lys His Gly Arg Met Met Asp Val Glu Lys Cys Cys
260 265 270

Thr Arg Asp Arg Asn Ser Lys Lys Arg Asn Asp Ile Gln Phe Glu Glu
275 280 285

Thr

- <210> 18
- <211> 291
- <212> PRT
- <213> Felis catus

<400> 18

Met Arg Ile Phe Ser Val Phe Ala Phe Met Ala Tyr Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Lys Ala Phe Thr Ile Thr Val Ser Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Glu Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Val Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Lys Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val Gln Gly Lys Glu Asp Leu Lys Val Gln His Arg Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Phe Leu Gly Lys
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asn Val Thr Leu Glu Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Ile Gly Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val His Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Met Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Thr Ala Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Ala His Gln Val Leu Asn Gly
165 170 175

Lys Thr Ile Ile Ser Val Ser Asn Met Glu Thr Lys Leu Phe Asn Val
180 185 190

Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Leu Gln Arg Ser Ser Pro Glu Gly Asn Ser Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Pro Phe Leu Val Pro Ala Asn Glu Arg Thr His Phe
225 230 235 240

Met Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Phe Leu Val Val Val Pro Ala Val
245 250 255

Thr Phe Cys Leu Lys Lys Arg Asp Val Arg Thr Met Asp Val Glu Lys
260 265 270

Cys Asp Thr Ala Asp Met Asn Ser Lys Lys Gln Asn Asp Leu Gln Phe
275 280 285

Glu Glu Thr
290

<210> 19
<211> 17
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Variant de fragment de PD-L1

<400> 19

Val Tyr Arg Ser Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

Thr

<210> 20
<211> 19
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Variant de fragment de PD-L1

<400> 20

Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu
1 5 10 15

Thr Ser Gln

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Variant de fragment de PD-L1

<400> 21

Tyr Ser Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu
1 5 10 15

<210> 22
<211> 14
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 22

Cys Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe
1 5 10

<210> 23
<211> 14
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 23

Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe Cys
1 5 10

<210> 24
<211> 18
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 24

Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln
1 5 10 15

Ile Cys

<210> 25
<211> 18
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 25

Cys Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu
1 5 10 15

Gln Ile

<210> 26

<211> 18

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 26

Cys Val Tyr Arg Ser Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg
1 5 10 15

Ile Thr

<210> 27

<211> 18

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 27

Val Tyr Arg Ser Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

Thr Cys

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 28

Cys Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu
1 5 10 15

Leu Thr Ser Gln
 20

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 29

Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu
1 5 10 15

Thr Ser Gln Cys
 20

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 30

Cys Tyr Ser Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
1 5 10 15

Glu

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 31

Tyr Ser Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu
1 5 10 15

Cys

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 32

Cys Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe
1 5 10

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 33

Cys Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln
1 5 10 15

Ile

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 34

Cys Tyr Arg Ser Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

Thr

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 35

Cys Gln Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe Lys
1 5 10 15

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 36

Gln Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe Lys Cys
1 5 10 15

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<400> 37

Cys Gln Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
1 5 10 15

Leu Gln Ile Lys
20

<210> 38
<211> 20
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 38

Gln Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu
1 5 10 15

Gln Ile Lys Cys
20

<210> 39
<211> 20
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 39

Cys Gln Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys
1 5 10 15

Arg Ile Thr Lys
20

<210> 40
<211> 20
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 40

Gln Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg
1 5 10 15

Ile Thr Lys Cys
20

<210> 41
<211> 21
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 41

Cys Lys Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His
1 5 10 15

Glu Leu Thr Cys Gln
20

<210> 42
<211> 21
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 42

Lys Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu
1 5 10 15

Leu Thr Cys Gln Cys
20

<210> 43
<211> 19
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 43

Cys Lys Tyr Ser Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr
1 5 10 15

Ala Glu Gln

<210> 44
<211> 19
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<400> 44

Lys Tyr Ser Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
1 5 10 15

Glu Gln Cys

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Norleucine (Nle)

<400> 45

Cys Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Cys Gly Xaa Glu
1 5 10 15

Cys

<210> 46
<211> 23
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Norleucine (Nle)

<400> 46

Cys Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln
1 5 10 15

Ile Cys Gly Glu Xaa Glu Cys
 20

<210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Norleucine (Nle)

<400> 47

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Cys Arg Xaa Arg Cys
1 5 10 15

<210> 48
<211> 21
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Polypeptide immunogène

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Norleucine (Nle)

<400> 48

Cys Tyr Arg Ser Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

Cys Gly Xaa Arg Cys
20

<210> 49

<211> 23

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Norleucine (Nle)

<400> 49

Cys Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu
1 5 10 15

Thr Cys Gly Glu Xaa Glu Cys
20

<210> 50

<211> 19

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Polypeptide immunogène

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Norleucine (Nle)

<400> 50

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Cys Gly
1 5 10 15

Xaa Ser Cys

<210> 51
<211> 12
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Fragmnet de PD-L1

<400> 51

Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln Phe
1 5 10

<210> 52
<211> 12
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Fragment de PD-L1

<400> 52

Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
1 5 10

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Fragment de PD-L1

<400> 53

Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
1 5 10

<210> 54
<211> 16
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 54

Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln Ile
1 5 10 15

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 55

Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala Leu Gln
1 5 10 15

<210> 56

<211> 16

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 56

Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr
1 5 10 15

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 57

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 58

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr
1 5 10

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 59

Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 60

Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr
1 5 10 15

Cys

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Séquence artificielle

<220>

<223> Fragment de PD-L1

<400> 61

Tyr Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
1 5 10 15

<210> 62
<211> 14
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Fragment de PD-L1

<400> 62

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
1 5 10

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Variant de fragment de PD-L1

<400> 63

Tyr Arg Ser Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
1 5 10 15

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> Séquence artificielle

<220>
<223> Variant de fragment de PD-L1

<400> 64

Tyr Ser Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
1 5 10 15

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

US 2015/017194 A1 (AKAHATA WATARU [US] ET AL) 15 janvier 2015 (2015-01-15)

WO 2017/172518 A1 (STCUBE INC [KR]; UNIV TEXAS [US]) 5 octobre 2017 (2017-10-05)

GANG HAO ET AL: "Epitope characterization of an anti-PD-L1 antibody using orthogonal approaches", JOURNAL OF MOLECULAR RECOGNITION, vol. 28, no. 4, 9 avril 2015 (2015-04-09), pages 269-276, XP055203924, ISSN: 0952-3499, DOI: 10.1002/jmr.2418

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

ABDIN SHIFAA M ET AL: "Tackling Cancer Resistance by Immunotherapy: Updated Clinical Impact and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors", CANCERS, vol. 10, no. 2, février 2018 (2018-02), XP002784512, ISSN: 2072-6694

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT