

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 44608 B1

(51) Cl. internationale :
C07K 14/725

(43) Date de publication :
30.06.2022

(21) N° Dépôt :
44608

(22) Date de Dépôt :
07.04.2017

(30) Données de Priorité :
08.04.2016 GB 201606009

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/GB2017/050985 07.04.2017

(71) Demandeur(s) :
Immunocore Limited, 92 Park Drive Milton Park Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB)

(72) Inventeur(s) :
HAYES, Conor ; HIBBERT, Linda ; LIDDY, Nathaniel ; MAHON, Tara ; RAMAN, Marine

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17717845.6

(54) Titre : **RÉCEPTEURS DES LYMPHOCYTES T**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des récepteurs de lymphocytes T (TCR) qui se lient au peptide à restriction HLA-A*02 GGYDGREHTV (SEQ ID NO : 1) dérivé de l'antigène de cancer de lignée germinale MAGE A4. Ces TCR peuvent comprendre des mutations non naturelles dans les domaines variables alpha et/ou bêta par rapport à un TCR de MAGE A4 natif. Les TCR de l'invention sont particulièrement aptes à être utilisés en tant que nouveaux réactifs immunothérapeutiques pour le traitement de maladies malignes.

et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 72 ;
(ff) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 73 ;
(gg) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 74 ;
(hh) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 75 ;
(ii) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 76 ;
(jj) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 77 ;
(kk) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 78 ; ou
(ll) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 79.

2- TCR tel que revendiqué dans la revendication 1, dans lequel le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 24 et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 29.

3. TCR tel que revendiqué dans la revendication 1, dans lequel le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26.

4. TCR tel que revendiqué dans la revendication 1, qui est

(a) un hétérodimère alpha-bêta, ayant une séquence d'un domaine constant TRAC de chaîne alpha et une séquence d'un domaine constant TRBC1 ou TRBC2 de chaîne bêta, ou (b) dans un format en chaîne simple du type $V\alpha$ -L- $V\beta$, $V\beta$ -L- $V\alpha$, $V\alpha$ -C α -L- $V\beta$, $V\alpha$ -L- $V\beta$ -C β , dans lequel $V\alpha$ et $V\beta$ sont respectivement des régions variables des TCR α et β , les C α et C β sont respectivement des régions constantes des TCR α et β , et L est une séquence lieuse.

5. TCR tel que revendiqué dans la revendication 4, qui est un hétérodimère alpha-bêta, dans lequel les séquences des domaines constants des chaînes alpha et bêta sont modifiées par troncature ou par substitution pour supprimer une liaison disulfure naturelle existant entre la Cys4 de l'exon 2 du TRAC et la Cys2 de l'exon 2 des TRBC1 ou TRBC2 et/ou, en option, la/les séquence(s) des domaines constants des chaînes alpha et/ou bêta est/sont modifiée(s) par substitution de résidus de cystéine à la place de Thr 48 de TRAC et de Ser 57 des TRBC1 ou TRBC2, lesdites cystéines formant une liaison disulfure non-naturelle entre les domaines constants alpha et bêta du TCR.

6. TCR, tel que revendiqué dans une quelconque revendication précédente, associé à un marqueur détectable, un agent thérapeutique ou une fraction modifiant une PK, en option dans lequel un anticorps anti-CD3 est lié par covalence à l'extrémité C- ou N-terminale des chaînes alpha ou bêta du TCR, en option dans lequel l'anticorps anti-CD3 est lié par covalence à l'extrémité C- ou N-terminale de la chaîne bêta du TCR via une séquence lieuse, en option dans lequel la séquence lieuse est choisie dans le groupe constitué par GGGGS (SEQ ID n° : 30), GGGSG (SEQ ID n° : 31), GGSGG (SEQ ID n° : 32), GSGGG (SEQ ID n° : 33), GSGGGP (SEQ ID n° : 34), GGEPS (SEQ ID n° : 35), GGEGGGP (SEQ ID n° : 36) et GGEGGGSEGGGS (SEQ ID n° : 37).

7. Molécule de fusion de TCR-anti-CD3 dans laquelle :

(a) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 17 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 28 ;
(b) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 25 ;
(c) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 28 ;
(d) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 20 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 28 ;
(e) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ;
et le domaine variable de chaîne bêta du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26 ;
(f) le domaine variable de chaîne alpha du TCR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 22 ; et

dans laquelle l'anticorps anti-CD3 est lié par covalence à l'extrémité N-terminale ou à l'extrémité C-terminale de la chaîne bêta du TCR via une séquence lieuse choisie parmi les SEQ ID n° : 30-37.

8. Molécule de fusion de TCR-anti-CD3 telle que revendiquée dans la revendication 7, comprenant

- (a) une séquence d'acides aminés de chaîne alpha correspondant à la SEQ ID n° : 38 et une séquence d'acides aminés de chaîne bêta correspondant à la SEQ ID n° : 42 ;
- (b) une séquence d'acides aminés de chaîne alpha correspondant à la SEQ ID n° : 38 et une séquence d'acides aminés de chaîne bêta correspondant à la SEQ ID n° : 43 ;
- (c) une séquence d'acides aminés de chaîne alpha correspondant à la SEQ ID n° : 39 et une séquence d'acides aminés de chaîne bêta correspondant à la SEQ ID n° : 44 ;
- (d) une séquence d'acides aminés de chaîne alpha correspondant à la SEQ ID n° : 40 et une séquence d'acides aminés de chaîne bêta correspondant à la SEQ ID n° : 45 ; ou
- (e) une séquence d'acides aminés de chaîne alpha correspondant à la SEQ ID n° : 41 et une séquence d'acides aminés de chaîne bêta correspondant à la SEQ ID n° : 45.

9. Molécule de fusion de TCR-anti-CD3 telle que revendiquée dans la revendication 7, comprenant une séquence d'acides aminés de chaîne alpha correspondant à la SEQ ID n° : 40 et une séquence d'acides aminés de chaîne bêta correspondant à la SEQ ID n° : 45.

10. Molécule de fusion de TCR-anti-CD3 telle que revendiquée dans la revendication 7, comprenant une séquence d'acides aminés de chaîne alpha correspondant à la SEQ ID n° : 38 et une séquence d'acides aminés de chaîne bêta correspondant à la SEQ ID n° : 42.

11. Acide nucléique codant pour une chaîne alpha de TCR et une chaîne bêta de TCR tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications précédentes.

12. Vecteur d'expression comprenant l'acide nucléique de la revendication 11.

13. Vecteur d'expression tel que revendiqué dans la revendication 12, le vecteur comprenant un premier cadre ouvert de lecture codant pour la chaîne alpha du TCR et un deuxième cadre ouvert de lecture codant pour la chaîne bêta du TCR.

14. Cellule renfermant

- (a) un vecteur d'expression, tel que revendiqué dans les revendications 12 ou 13, codant pour les chaînes alpha et bêta du TCR, tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans un seul cadre ouvert de lecture ou bien dans deux cadres ouverts de lecture distincts ; ou
- (b) un premier vecteur d'expression, qui comprend un acide nucléique codant pour la chaîne alpha d'un TCR tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, et un deuxième vecteur d'expression, qui comprend un acide nucléique codant pour la chaîne bêta d'un TCR tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 10.

15. Cellule n'existant pas naturellement, en particulier un lymphocyte T, présentant un TCR tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

16. Composition pharmaceutique comprenant un TCR tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, une molécule de fusion de TCR-anti-CD3 telle que revendiquée dans les revendications 7-10, un acide nucléique tel que revendiqué dans la revendication 11 et/ou une cellule telle que revendiquée dans la revendication 14 ou la revendication 15, conjointement avec un ou plusieurs véhicule(s) ou excipient(s) acceptable(s) d'un point de vue pharmaceutique.

17. TCR de l'une quelconque des revendications 1 à 6, molécule de fusion de TCR-anti-CD3 des revendications 7-10, acide nucléique de la revendication 11, composition pharmaceutique de la revendication 16 et/ou cellule de la revendication 14 ou la revendication 15, destinés à être utilisés dans un médicament.

18. TCR, molécule de fusion de TCR-anti-CD3, acide nucléique, composition pharmaceutique et/ou cellule destinés à l'utilisation de la revendication 17, le/la TCR, molécule de fusion de TCR-anti-CD3, acide nucléique, composition pharmaceutique ou cellule étant destiné(e) à être utilisé(e) dans un procédé de traitement d'un cancer ou d'une tumeur, de préférence chez un sujet humain.

19. TCR, molécule de fusion de TCR-anti-CD3, acide nucléique, composition pharmaceutique et/ou cellule destinés à l'utilisation de la revendication 18, dans lesquels (i) le sujet humain a une tumeur qui exprime MAGE A4, (ii) la tumeur est une tumeur solide, (iii) le sujet humain est du sous-type HLA-A*02 et/ou (iv) le/la TCR, molécule de fusion de TCR-anti-CD3, acide nucléique, composition pharmaceutique ou cellule étant administré(e) par injection, telle qu'une injection intraveineuse ou intra-tumorale directe.

20. Procédé de production d'un TCR, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou d'une molécule de fusion de TCR-anti-CD3, selon les revendications 7 à 10, comprenant a) le maintien d'une cellule, selon la revendication 14, dans des conditions optimales pour une expression des chaînes de TCR et b) l'isolement des chaînes de TCR.