

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45309 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 14/725**
- (43) Date de publication : **31.01.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **45309**
- (22) Date de Dépôt : **16.03.2017**
- (30) Données de Priorité : **16.03.2016 GB 20160004494**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/056289 16.03.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Immatics Biotechnologies GmbH, Paul-Ehrlich-Strasse 15 72076 Tübingen (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **MAURER, Dominik ; ALTEN, Leonie ; BUNK, Sebastian**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17710963.4

(54) Titre : **LYMPHOCYTES T TRANSFECTÉS ET RÉCEPTEURS DE LYMPHOCYTES T DESTINÉS À ÊTRE UTILISÉS EN IMMUNOTHÉRAPIE CONTRE DES CANCERS**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des récepteurs de lymphocytes T (TCR) se liant à des antigènes associés à une tumeur (TAA) pour cibler des cellules cancéreuses, des lymphocytes T exprimant ceux-ci, des procédés pour les produire, et des procédés pour traiter des cancers à l'aide de ceux-ci. En particulier, la présente invention concerne des récepteurs de lymphocytes T et leurs variants qui se lient à des molécules HLA de classe I ou II avec un peptide, par exemple IGF2BP3-001, présentant la séquence d'acides aminés de KIQEILTQV (SEQ ID NO : 1). La présente invention concerne par ailleurs des peptides, des protéines, des acides nucléiques et des cellules pour une utilisation dans des procédés immunothérapeutiques. En particulier, la présente invention concerne l'immunothérapie du cancer. La présente invention concerne, en outre, des épitopes peptidiques des lymphocytes T associés à une tumeur, seuls ou en combinaison avec d'autres peptides associés à une tumeur, qui peuvent, par exemple, servir de principes pharmaceutiques actifs pour des compositions vaccinales qui stimulent les réponses immunitaires antitumorales, ou pour stimuler des lymphocytes T ex vivo et les transférer aux patients. Des peptides liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité

(CMH), ou des peptides en tant que tels, peuvent également être des cibles d'anticorps, des récepteurs des lymphocytes T solubles et d'autres molécules de liaison.

Revendications

1. TCR comprenant une chaîne alpha et une chaîne bêta, où la chaîne alpha comprend un domaine variable du TCR alpha comprenant les régions déterminantes complémentaires CDR1, CDR2 et CDR3 de la SEQ ID NO : 2 ; et la chaîne bêta comprend un domaine variable du TCR bêta comprenant les régions déterminantes complémentaires CDR1, CDR2 et CDR3 de la SEQ ID NO : 10, et où le TCR se lie spécifiquement à un complexe (peptide IGF2BP3-001)–(molécule du CMH) où le peptide IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO : 1, et où le TCR se lie aux positions 1 et 3 à 7 dudit peptide IGF2BP3-001.
2. TCR de la revendication 1, où la chaîne alpha comprend un domaine variable du TCR alpha identique à au moins 90 % au domaine variable du TCR alpha de la SEQ ID NO : 2 et où la chaîne alpha du TCR comprend les CDR1, CDR2 et CDR3 de la SEQ ID NO : 2 ; et la chaîne bêta comprend un domaine variable du TCR bêta identique à au moins 90 % au domaine variable du TCR bêta de la SEQ ID NO : 10 et où la chaîne bêta du TCR comprend les CDR1, CDR2 et CDR3 de la SEQ ID NO : 10.
3. TCR de la revendication 1 ou 2, comprenant également un domaine constant du TCR alpha et un domaine constant du TCR bêta, où le domaine constant du TCR alpha est au moins 70 % identique à un domaine constant du TCR alpha de la SEQ ID NO : 2, et le domaine constant bêta est au moins 70 % identique à un domaine constant du TCR bêta de la SEQ ID NO : 10.
4. TCR de l'une des revendications 1 à 3, où le domaine constant alpha comprend le domaine transmembranaire alpha VIGFRILLKLVAGFNLLMTL (SEQ ID NO : 18) et où le domaine constant bêta comprend le domaine transmembranaire bêta TILYEILLGKATLYAVLVSAVLV (SEQ ID NO : 19).
5. TCR de l'une des revendications 1 à 4, où la chaîne alpha et la chaîne bêta sont fusionnées pour former un TCR à chaîne unique.

6. TCR de l'une des revendications 1 à 5, où la chaîne alpha et/ou la chaîne bêta comprend/comprennent un marqueur détectable.
7. TCR de l'une des revendications 1 à 6, où la chaîne alpha et/ou la chaîne bêta est/sont conjuguée(s) à un agent thérapeutiquement actif.
8. TCR comprenant une chaîne gamma et une chaîne delta, où la chaîne gamma comprend les régions déterminantes complémentaires CDR1, CDR2 et CDR3 de la SEQ ID NO : 2 ; et la chaîne delta du TCR comprend les régions déterminantes complémentaires CDR1, CDR2 et CDR3 de la SEQ ID NO : 10, et où le TCR se lie spécifiquement à un complexe (peptide IGF2BP3-001)-(molécule du CMH) où le peptide IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO : 1, et où le TCR se lie aux positions 1 et 3 à 7 dudit peptide IGF2BP3-001.
9. Acide nucléique ou acides nucléiques codant pour la chaîne alpha et la chaîne bêta du TCR de l'une des revendications 1 à 7, ou pour la chaîne gamma et la chaîne delta du TCR de la revendication 8.
10. Vecteur d'expression comprenant l'acide nucléique de la revendication 9 lié de manière fonctionnelle à au moins une séquence promotrice.
11. Cellule hôte transformée avec le vecteur d'expression de la revendication 10.
12. Cellule hôte de la revendication 11 qui est un lymphocyte T ou un précurseur de lymphocyte T.
13. Composition pharmaceutique comprenant le TCR de l'une des revendications 1 à 8, l'acide nucléique de la revendication 9, le vecteur d'expression de la revendication 10, et/ou la cellule hôte de la revendication 11 ou 12 ; et un support pharmaceutiquement acceptable, et facultativement, des excipients et/ou des stabilisants pharmaceutiquement acceptables.
14. TCR conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou acide nucléique conforme à la revendication 9, ou vecteur conforme à la revendication 10, ou cellule hôte conforme à

la revendication 11 ou 12 ou composition pharmaceutique conforme à la revendication 13, pour une utilisation en tant que médicament.

15. TCR conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou acide nucléique conforme à la revendication 9, ou vecteur conforme à la revendication 10, ou cellule hôte conforme à la revendication 11 ou 12, ou composition pharmaceutique conforme à la revendication 13, pour une utilisation dans le diagnostic, la prévention et/ou le traitement du cancer.
16. Procédé de production d'un TCR qui se lie spécifiquement au peptide de la SEQ ID NO : 1 lorsqu'il est présenté par une molécule du CMH, ledit procédé comprenant la mise en culture de la cellule hôte de la revendication 11 ou 12 dans des conditions appropriées pour promouvoir l'expression du TCR.
17. Procédé pour la détection du cancer dans un échantillon biologique, comprenant :
 - a) la mise en contact de l'échantillon biologique avec le TCR de l'une des revendications 1 à 8, et
 - b) la détection de la liaison du TCR à l'échantillon biologique.