

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45976 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 14/78; C07K 14/725**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **45976**
- (22) Date de Dépôt : **04.07.2017**
- (30) Données de Priorité : **17.08.2016 DE 102016115246**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/066630 04.07.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Immatics Biotechnologies GmbH, Paul-Ehrlich-Strasse 15 72076 Tübingen (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **MAURER, Dominik ; ALTEN, Leonie ; BUNK, Sebastian ; WALTER, Steffen**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **17739220.6**
-
- (54) Titre : **RÉCEPTEURS DE LYMPHOCYTES T ET THÉRAPIE IMMUNITAIRE LES UTILISANT**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des constructions de reconnaissance d'antigènes contre des antigènes COL6A3. L'invention concerne en particulier de nouvelles molécules basées sur le récepteur des lymphocytes T (TCR) qui sont sélectifs et spécifiques pour l'antigène exprimé par la tumeur COL6A3. Le TCR de l'invention, et les fragments de liaison à l'antigène COL6A3 dérivés de celui-ci, sont utiles pour le diagnostic, le traitement et la prévention de maladies cancéreuses exprimant COL6A3. L'invention concerne en outre des acides nucléiques codant pour les constructions de reconnaissance d'antigènes de l'invention, des vecteurs comprenant ces acides nucléiques, des cellules recombinantes exprimant les constructions de reconnaissance d'antigènes et des compositions pharmaceutiques comprenant les composés de l'invention.

Revendications

1. Construction reconnaissant des antigènes se liant spécifiquement et/ou sélectivement à un peptide antigénique COL6A3 présentant la séquence d'acides aminés présentée dans
5 SEQ ID NO : 58, où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend des régions déterminant la complémentarité (CDR)
- (i) séquences CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 1, SEQ ID NO : 2 et SEQ ID NO : 3, respectivement, et séquences CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 7, SEQ ID NO : 8
10 et SEQ ID NO : 9, respectivement, ou
- (ii) séquences CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 13, SEQ ID NO : 14 et SEQ ID NO : 15, respectivement, et séquences CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 19, SEQ ID NO : 20 et SEQ ID NO : 21, respectivement, ou
15
- (iii) séquences CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 25, SEQ ID NO : 26 et SEQ ID NO : 27, respectivement, et séquences CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 31, SEQ ID NO : 32 et SEQ ID NO : 33, respectivement ;
20 où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend les séquences d'acides aminés CDR correspondantes et pas plus de un, deux ou trois acides aminés modifiés, où ledit acide aminé modifié est sélectionné parmi une insertion, délétion ou substitution d'acide(s) aminé(s).
2. Construction reconnaissant des antigènes comprenant un récepteur de lymphocytes T (TCR) ou un fragment de celui-ci se liant spécifiquement et/ou sélectivement à un peptide antigénique COL6A3 présentant la séquence d'acides aminés présentée dans SEQ ID NO : 58, où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend des régions déterminant la complémentarité (CDR)
25
- (i) séquences CDR1 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 3, respectivement, et séquences CDR1 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 7 et SEQ ID NO : 9, respectivement, ou
30
- (ii) séquences CDR1 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 13 et SEQ ID NO : 15, respectivement, et séquences CDR1 et CDR3 présentant la

séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 19 et SEQ ID NO : 21, respectivement, ou

(iii) séquences CDR1 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 25 et SEQ ID NO : 27, respectivement, et séquences CDR1 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 31 et SEQ ID NO : 33, respectivement ;

5 où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend les séquences d'acides aminés CDR correspondantes et pas plus de un, deux ou trois acides aminés modifiés, où ledit acide aminé modifié est sélectionné parmi une insertion, délétion ou substitution d'acide(s) aminé(s).

10 3. Construction reconnaissant des antigènes conforme à la revendication 2,

où ladite construction reconnaissant des antigènes comporte également la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2 et la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8, ou

15 la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 et la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20, ou

la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 26 et la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 32.

20 4. Construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 ou 3, où la construction reconnaissant des antigènes est un anticorps, ou un dérivé ou fragment de celui-ci, un récepteur de lymphocytes T (TCR), ou un dérivé ou fragment de celui-ci ; ou construction reconnaissant des antigènes de la revendication 2, où la construction reconnaissant des antigènes est un TCR, ou un dérivé ou fragment de celui-ci.

25 5. Construction reconnaissant des antigènes conforme à la revendication 4, où ladite construction reconnaissant des antigènes est un TCR à chaîne unique (scTCR).

30 6. Construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 5, étant un TCR ou un fragment de celui-ci composé d'une chaîne TCR alpha variable et une chaîne TCR bêta variable,

(i) où ladite chaîne TCR alpha variable comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4, ou une séquence d'acides aminés au moins 50 % identique à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4 et où la chaîne TCR alpha variable comprend les séquences CDR1, CDR2 et CDR3 des SEQ ID NO : 1, 2 et 3, et

où la chaîne TCR bêta variable comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10, ou une séquence d'acides aminés au moins 50 % identique à la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 10 et où la chaîne TCR bêta variable comprend les séquences CDR1, CDR2 et CDR3 des SEQ ID NO : 7, 8 et 9, ou encore

5 (ii) où ladite chaîne TCR alpha variable comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16, ou une séquence d'acides aminés au moins 50 % identique à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 et où la chaîne TCR alpha variable comprend les séquences CDR1, CDR2 et CDR3 des SEQ ID NO : 13, 14 et 15, et

10 où la chaîne TCR bêta variable comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22, ou une séquence d'acides aminés au moins 50 % identique à la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 22 et où la chaîne TCR bêta variable comprend les séquences CDR1, CDR2 et CDR3 des SEQ ID NO : 19, 20 et 21, ou encore

15 (iii) où ladite chaîne TCR alpha variable comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 28, ou une séquence d'acides aminés au moins 50 % identique à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 28 et où la chaîne TCR alpha variable comprend les séquences CDR1, CDR2 et CDR3 des SEQ ID NO : 25, 26 et 27, et

20 où la chaîne TCR bêta variable comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 34, ou une séquence d'acides aminés au moins 50 % identique à la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 34 et où la chaîne TCR bêta variable comprend les séquences CDR1, CDR2 et CDR3 des SEQ ID NO : 31, 32 et 33.

7. Construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 5, où ladite construction reconnaissant des antigènes est un TCR et ledit TCR comprend une chaîne α et une chaîne β du TCR ou une chaîne γ et une chaîne δ .

25

8. Construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 7, où ladite construction reconnaissant des antigènes est un TCR, ou un fragment de celui-ci, composé d'une chaîne TCR α et d'une chaîne TCR β , où ledit TCR comprend également la région constante présentant une séquence au moins 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % ou 100 % identique à une séquence d'acides aminés sélectionnée parmi le groupe consistant en les chaînes α et β conformément aux SEQ ID NO : 5 et 11, les chaînes α et β

30

conformément aux SEQ ID NO : 17 et 23, et les chaînes α et β conformément aux SEQ ID NO : 29 et 35.

- 5 9. Acide nucléique codant pour une construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 8.
10. Vecteur comportant un acide nucléique conforme à la revendication 9.
- 10 11. Cellule hôte comprenant une construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 8, ou un acide nucléique conforme à la revendication 9, ou un vecteur conforme à la revendication 10; facultativement, la cellule hôte est un lymphocyte, de préférence un lymphocyte T ou un précurseur de lymphocyte T, plus préférablement un lymphocyte T CD4 ou CD8-positif.
- 15 12. Composition pharmaceutique comprenant la construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 8, ou l'acide nucléique conforme à la revendication 9, ou le vecteur conforme à la revendication 10, ou la cellule hôte conforme à la revendication 11, et un transporteur, stabilisant et/ou excipient pharmaceutiquement acceptables.
- 20 13. Construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une 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 composition pharmaceutique conforme à la revendication 12, pour usage médical, facultativement pour une utilisation dans le diagnostic, 25 la prévention et/ou le traitement d'une maladie proliférative.
14. Procédé de fabrication d'une lignée cellulaire exprimant une construction reconnaissant un antigène spécifique à COL6A3, comprenant les étapes suivantes :
- 30 a. fournir une cellule hôte appropriée,
- b. fournir une construction génétique comportant une séquence codante codant pour la construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 8,

- c. introduire ladite construction génétique dans ladite cellule hôte appropriée,
- d. exprimer ladite construction génétique par ladite cellule hôte appropriée.

5 15. Procédé conforme à la revendication 14, comprenant également l'isolement et la purification de la construction reconnaissant des antigènes à partir de la cellule hôte appropriée et, facultativement, la reconstitution de la construction reconnaissant des antigènes dans un lymphocyte T.