

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 49158 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 38/04; C07K 7/08; A61K 39/00**
- (43) Date de publication : **31.12.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **49158**
- (22) Date de Dépôt : **16.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **23.12.2014 GB 201423016**
- (71) Demandeur(s) : **immatics Biotechnologies GmbH, Paul-Ehrlich-Straße 15 72076 Tübingen (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **WEINSCHENK, Toni ; FRITSCHÉ, Jens ; MAHR, Andrea ; MÜLLER, Phillip ; WIEBE, Anita ; MISSEL, Sarah**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19199125.6**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX PEPTIDES ET COMBINAISON DE PEPTIDES À UTILISER DANS L'IMMUNOTHÉRAPIE CONTRE LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (HCC) ET D'AUTRES CANCERS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des peptides, des protéines, des acides nucléiques et des cellules pour une utilisation dans des méthodes immunothérapeutiques. La présente invention concerne en particulier l'immunothérapie anticancéreuse. La présente invention concerne en outre des épitopes peptidiques tumoraux de cellules T, seuls ou combinés à d'autres peptides tumoraux, qui peuvent par exemple servir en tant que principes actifs pharmaceutiques au sein de compositions vaccinales destinées à stimuler une réponse immunitaire antitumorale ou destinées à stimuler ex vivo des cellules T ensuite transférées au patient. Des peptides liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou les peptides en tant que tels, peuvent également être les cibles d'anticorps, de récepteurs solubles des cellules T, et d'autres molécules de liaison. La présente invention concerne en particulier plusieurs nouvelles séquences peptidiques et leurs variants dérivés de molécules du HLA de classe I et de classe II de cellules tumorales humaines, lesquels peuvent être utilisés dans des compositions vaccinales pour induire une réponse immunitaire antitumorale, ou comme cibles pour le développement de composés et de cellules pharmaceutiquement/immunologiquement actifs.

Revendications :

1. Peptide comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° 56, et un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, où ledit peptide a une longueur globale de jusqu'à 30 acides aminés, et où ledit peptide a la capacité de se lier à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain de classe I et peut, lorsqu'il est lié au CMH, être reconnu par des lymphocytes T CD8.
2. Peptide conforme à la revendication 1, où ledit peptide a une longueur globale de jusqu'à 16 acides aminés, et de préférence où le peptide consiste en la séquence d'acides aminés conforme à la SEQ ID n° 56.
3. Peptide conforme à la revendication 1 ou 2, où ledit peptide comprend des liaisons non peptidiques et/ou ledit peptide fait partie d'une protéine de fusion comprenant des acides aminés N-terminaux de la chaîne invariante (Ii) associée aux antigènes du système HLA-DR.
4. Anticorps, soluble ou membranaire, qui reconnaît de façon spécifique le peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, de préférence le peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3 qui est lié à une molécule du CMH.
5. Récepteur de lymphocytes T (TCR), soluble ou membranaire, qui réagit avec un ligand HLA, où ledit ligand est au moins identique à 88 % à, et consiste de préférence en, la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° 56, où facultativement ledit TCR est fourni sous la forme d'une molécule soluble et présente facultativement une fonction effectrice supplémentaire telle qu'un domaine immunostimulant ou une toxine.
6. Acide nucléique, codant pour un peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, anticorps conforme à la revendication 4, TCR conforme à la revendication 5 ou vecteur d'expression exprimant ledit acide nucléique.
7. Cellule hôte comprenant le peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, ou l'acide nucléique ou le vecteur d'expression conforme à la revendication 6, où ladite cellule hôte est de préférence une cellule présentatrice d'antigènes telle qu'une cellule dendritique, un lymphocyte T ou une cellule NK.
8. Procédé de production du peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, de l'anticorps conforme à la revendication 4, ou du TCR conforme à la revendication 5, ce procédé comprenant la mise en culture d'une cellule hôte conforme à la revendication 7 qui présente le peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, ou exprime l'acide nucléique ou le vecteur d'expression conforme à la revendication 6, et l'isolement dudit peptide, dudit anticorps ou dudit TCR de la cellule hôte et/ou de son milieu de culture.
9. Procédé *in vitro* de production de lymphocytes T activés, ce procédé comprenant la mise en contact *in vitro* des lymphocytes T avec des molécules du CMH de classe I humain chargées d'antigènes exprimées à la surface d'une cellule présentatrice d'antigènes appropriée ou d'une construction artificielle imitant une cellule présentatrice d'antigènes pendant un temps suffisant pour activer, de manière antigène-spécifique, lesdits lymphocytes T, où ledit antigène est un peptide conforme à la revendication 1 ou 2.
10. Lymphocyte T activé, produit par le procédé conforme à la revendication 9, qui reconnaît de façon sélective une cellule qui présente un polypeptide comprenant une séquence d'acides aminés telle que décrite dans la revendication 1 ou 2.

11. Composition pharmaceutique comprenant au moins un ingrédient actif sélectionné à partir du groupe consistant en le peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, l'anticorps conforme à la revendication 4, le TCR conforme à la revendication 5, l'acide nucléique ou le vecteur d'expression conforme à la revendication 6, la cellule hôte comprenant le vecteur d'expression conforme à la revendication 7, le lymphocyte T activé conforme à la revendication 10, et un transporteur pharmaceutiquement acceptable, et facultativement, des excipients et/ou des stabilisants pharmaceutiquement acceptables.

12. Peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, anticorps conforme à la revendication 4, TCR conforme à la revendication 5, acide nucléique ou vecteur d'expression conforme à la revendication 6, cellule hôte comprenant le vecteur d'expression conforme à la revendication 7, lymphocyte T activé conforme à la revendication 10, ou composition pharmaceutique conforme à la revendication 11 pour usage médical.

13. Peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, anticorps conforme à la revendication 4, TCR conforme à la revendication 5, acide nucléique ou vecteur d'expression conforme à la revendication 6, cellule hôte comprenant le vecteur d'expression conforme à la revendication 7, lymphocyte T activé conforme à la revendication 10, ou composition pharmaceutique conforme à la revendication 11 pour une utilisation dans le traitement du cancer.

14. Peptide conforme à l'une des revendications 1 à 3, anticorps conforme à la revendication 4, TCR conforme à la revendication 5, acide nucléique ou vecteur d'expression conforme à la revendication 6, cellule hôte comprenant le vecteur d'expression conforme à la revendication 7, lymphocyte T activé conforme à la revendication 10, ou composition pharmaceutique conforme à la revendication 11 pour une utilisation conforme à la revendication 13, où ledit cancer est sélectionné parmi le groupe consistant en CHC, cancer du cerveau, cancer rénal, cancer pancréatique, cancer du côlon ou du rectum ou leucémie et autres tumeurs qui présentent une surexpression de SLC16A11.

15. Kit comprenant :

(a) un récipient contenant une composition pharmaceutique conforme à la revendication 11, en solution ou sous forme lyophilisée ;

(b) facultativement, un deuxième récipient contenant un diluant ou une solution de reconstitution pour la formulation lyophilisée ;

(c) facultativement, des instructions sur (i) l'utilisation de la solution ou (ii) la reconstitution et/ou l'utilisation de la formulation lyophilisée, et, facultativement, comprenant également un ou plusieurs des constituants suivants : (iii) tampon, (iv) diluant, (v) filtre, (vi) aiguille, ou (vii) seringue.