

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 49236 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 14/725; C07K 14/47**
- (43) Date de publication : **28.02.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **49236**
- (22) Date de Dépôt : **07.12.2017**
- (30) Données de Priorité : **08.12.2016 DE 102016123847**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/081800 07.12.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Immatics Biotechnologies GmbH, Paul-Ehrlich-Strasse 15 72076 Tübingen (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **WAGNER, Claudia ; MAURER, Dominik ; ALTEN, Leonie ; BUNK, Sebastian**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17829609.1**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAUX RÉCEPTEURS DE LYMPHOCYTES T ET IMMUNOTHÉRAPIE LES UTILISANT**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des constructions de reconnaissance d'antigène contre des antigènes associés à une tumeur (MAGEA1). L'invention concerne en particulier de nouvelles molécules à base de récepteur des lymphocytes T (TCR) qui sont sélectives et spécifiques à l'antigène exprimé par la tumeur. Le TCR de l'invention et les fragments de liaison à l'antigène associé à une tumeur dérivés de celui-ci sont utiles pour le diagnostic, le traitement et la prévention de maladies cancéreuses exprimant l'antigène associé à une tumeur. L'invention concerne en outre des acides nucléiques codant pour les constructions de reconnaissance d'antigène de l'invention, des vecteurs comprenant ces acides nucléiques, des cellules recombinantes exprimant les constructions de reconnaissance d'antigène et des compositions pharmaceutiques comprenant les composés de l'invention.

### Revendications

- 5 1. Construction reconnaissant des antigènes qui se lie spécifiquement et/ou sélectivement à un peptide antigénique MAGEA1 de la SEQ ID NO : 133, lorsque ledit antigène est présenté par le HLA, où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend les séquences des régions déterminant la complémentarité (CDR) CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 49, SEQ ID NO : 50 et SEQ ID
- 10 NO : 51, respectivement, et les séquences CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 55, SEQ ID NO : 56 et SEQ ID NO : 57, respectivement,
- où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend les séquences d'acides aminés CDR correspondantes et pas plus d'un acide aminé modifié, où ledit acide aminé modifié
- 15 est de préférence le premier ou le dernier acide aminé de la CDR correspondante et la modification est une substitution conservatrice, et où ladite construction reconnaissant des antigènes ne se lie sélectivement à aucun des peptides des SEQ ID NO : 143 à 152.
2. Construction reconnaissant des antigènes qui se lie spécifiquement et/ou sélectivement à
- 20 un peptide antigénique MAGEA1 de la SEQ ID NO : 133, lorsque ledit antigène est présenté par le HLA, où ladite construction reconnaissant des antigènes est un récepteur des lymphocytes T (TCR) ou un fragment de celui-ci et comprend les séquences des régions déterminant la complémentarité (CDR) CDR1, CDR2 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 49 et SEQ ID NO : 51, respectivement, et les
- 25 séquences CDR1 et CDR3 présentant la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 55 et SEQ ID NO : 57, respectivement,
- où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend les séquences d'acides aminés CDR correspondantes et pas plus d'un acide aminé modifié, où ledit acide aminé modifié
- 30 est de préférence le premier ou le dernier acide aminé de la CDR correspondante et la modification est une substitution conservatrice, et où ladite construction reconnaissant des antigènes ne se lie sélectivement à aucun des peptides des SEQ ID NO : 143 à 152.
3. Construction reconnaissant des antigènes conforme à la revendication 2,
- où ladite construction reconnaissant des antigènes comprend également

la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 50 et la CDR2 présentant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 56.

4. Construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 3, où la  
5 construction reconnaissant des antigènes est un anticorps, ou un dérivé ou fragment de celui-ci, un récepteur des lymphocytes T (TCR)  $\alpha\beta$ , ou un dérivé ou fragment de celui-ci, ou un TCR  $\gamma\delta$ , ou un dérivé ou fragment de celui-ci.
5. Construction reconnaissant des antigènes conforme à la revendication 4, où ledit anticorps  
10 est un anticorps bispécifique.
6. Construction reconnaissant des antigènes conforme à la revendication 2 ou 4, où ledit TCR est un TCR à chaîne unique (scTCR) et/ou un TCR soluble.
- 15 7. Construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 6, comprenant une région d'une chaîne TCR variable présentant une séquence au moins 90 %, de préférence 95 %, identique à une séquence d'acides aminés sélectionnée parmi les SEQ ID NO : 52 et 58.
- 20 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, comprenant au moins une séquence de chaîne TCR  $\alpha$  et une séquence de chaîne TCR  $\beta$ , où ladite séquence de chaîne TCR  $\alpha$  comprend une séquence de région variable présentant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 52, et où ladite séquence de chaîne TCR  $\beta$   
25 comprend une séquence de région variable présentant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 58.
9. Acide nucléique codant pour une construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1 à 8.  
30
10. Vecteur comprenant un acide nucléique conforme à la revendication 9.
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.

- 5 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 support, stabilisant et/ou excipient pharmaceutiquement acceptables.
- 10
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
- 15 diagnostic, la prévention et/ou le traitement d'une maladie proliférative.
14. Construction reconnaissant des antigènes, acide nucléique, vecteur, ou cellule hôte, ou composition pharmaceutique, pour une utilisation conforme à la revendication 13, où la maladie proliférative est un cancer, notamment cancer du poumon non à petites cellules,
- 20 cancer du poumon à petites cellules, cancer rénal, cancer du cerveau, cancer gastrique, cancer colorectal, cancer hépatocellulaire, cancer de la tête et du cou, cancer du pancréas, cancer de la prostate, leucémie, cancer du sein, carcinome à cellules de Merkel, mélanome, cancer de l'ovaire, cancer de la vessie urinaire, cancer de l'utérus, cancer de la vésicule biliaire et du canal cholédoque, cancer de l'œsophage, ou une combinaison de ces cancers.
- 25
15. Construction reconnaissant des antigènes, acide nucléique, vecteur, ou cellule hôte, ou composition pharmaceutique, pour une utilisation conforme à la revendication 13 ou 14, où 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
- 30 revendication 10, ou la cellule hôte conforme à la revendication 11, ou la composition pharmaceutique conforme à la revendication 12, est un composé d'immunothérapie.
16. Construction reconnaissant des antigènes, acide nucléique, vecteur, ou cellule hôte, ou composition pharmaceutique, pour une utilisation conforme à l'une des revendications 13

à 15, où ladite utilisation comprend un transfert adoptif de cellules immunitaires au patient nécessitant le traitement, notamment un transfert de lymphocytes T hétérologues ou autologues.

- 5 17. Procédé de fabrication d'une construction reconnaissant des antigènes spécifique à MAGEA1, comprenant
- a) la fourniture d'une cellule hôte appropriée,
  - b) la fourniture d'une construction génétique comprenant une séquence codante codant pour la construction reconnaissant des antigènes conforme à l'une des revendications 1  
10 à 8,
  - c) l'introduction de ladite construction génétique dans ladite cellule hôte appropriée,
  - d) l'expression de ladite construction génétique par ladite cellule hôte appropriée.
- 15 18. Procédé conforme à la revendication 17, 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.
- 20 19. Procédé *in vitro* pour la détection du cancer dans un échantillon biologique, comprenant :
- e) la mise en contact de l'échantillon biologique avec la construction reconnaissant des antigènes de l'une des revendications 1 à 8, et
  - f) la détection de la liaison de la construction reconnaissant des antigènes à l'échantillon biologique.