

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 49561 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/46**

(43) Date de publication :  
**31.05.2021**

---

(21) N° Dépôt :  
**49561**

(22) Date de Dépôt :  
**13.07.2018**

(30) Données de Priorité :  
**14.07.2017 DE 102017115966**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2018/069157 13.07.2018**

(71) Demandeur(s) :  
**immatics Biotechnologies GmbH, Paul-Ehrlich-Straße 15 72076 Tübingen (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**MAURER, Dominik ; BUNK, Sebastian ; HOFMANN, Martin ; UNVERDORBEN, Felix**

(74) Mandataire :  
**MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP18740829.9**

---

(54) Titre : **MOLÉCULE POLYPEPTIDIQUE AMÉLIORÉE À DOUBLE SPÉCIFICITÉ**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une molécule polypeptidique bispécifique comprenant une première chaîne polypeptidique et une seconde chaîne polypeptidique fournissant une région de liaison dérivée d'un récepteur de lymphocytes T (TCR) spécifique pour un épitope peptidique viral associé à un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et une région de liaison dérivée d'un anticorps capable de recruter des cellules effectrices immunitaires humaines par liaison spécifique à un antigène de surface desdites cellules. L'invention concerne également des procédés de fabrication de la molécule polypeptidique bispécifique, et leurs utilisations.

### Revendications

1. Molécule polypeptidique à double spécificité comprenant une première chaîne polypeptidique et une seconde chaîne polypeptidique, où :

a) la première chaîne polypeptidique comprend

ai) un premier domaine variable (VD1) d'un anticorps,

aii) un premier domaine variable (VR1) d'un récepteur de lymphocytes T (TCR), et

aiii) une première séquence de liaison (LINK1) qui connecte lesdits domaines ;

b) la seconde chaîne polypeptidique comprend

bi) un second domaine variable (VR2) d'un TCR,

bii) un second domaine variable (VD2) d'un anticorps, et

biii) une seconde séquence de liaison (LINK2) qui connecte lesdits domaines ;

où ledit premier domaine variable (VD1) et ledit second domaine variable (VD2) s'associent pour former un premier site de liaison (VD1)(VD2) qui se lie spécifiquement à un antigène de surface cellulaire d'une cellule effectrice immunitaire humaine ;

où le premier domaine variable (VR1) est l'un des domaines  $V\alpha$  et  $V\beta$  du TCR, et le second domaine variable (VR2) est l'autre des domaines  $V\alpha$  et  $V\beta$  du TCR, ledit premier domaine variable (VR1) et ledit second domaine variable (VR2) s'associent pour former un second site de liaison (VR1)(VR2) qui se lie à un épitope peptidique viral associé au CMH ;

où lesdites deux chaînes polypeptidiques sont fusionnées aux domaines charnières des IgG humaines et/ou aux domaines Fc des IgG humaines ou à leurs portions dimérisantes ;

où lesdites deux chaînes polypeptidiques sont reliées par des liaisons covalentes et/ou non covalentes entre lesdits domaines charnières et/ou domaines Fc ;

où ladite molécule polypeptidique à double spécificité est capable de se lier simultanément à la molécule de surface cellulaire et à l'épitope peptidique viral associé au CMH ; et

où l'ordre des domaines variables dans les deux chaînes polypeptidiques est sélectionné parmi VD1-VR1 et VR2-VD2 ou VD2-VR2 et VR1-VD1.

2. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à la revendication 1, où les séquences de liaison LINK1 et/ou LINK2 contiennent au moins un motif de séquence sélectionné parmi GGGs, GGGGS, TVLRT, TVSSAS et TVLSSAS.

3. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 2, où lesdites première et seconde chaînes polypeptidiques comprennent également au moins un domaine charnière et un domaine Fc ou des portions de ceux-ci dérivées d'IgG1, IgG2 ou IgG4 humaines, de préférence où ledit domaine Fc comprend au moins une mutation de mise sous silence de la fonction effectrice dans la séquence de SEQ ID NO : 50 (ELLGPP) de l'IgG1 humaine, plus préférablement où ladite mutation de mise sous silence de la fonction effectrice est générée par une ou plusieurs des mutations E1P, L2V, L3A et aucun résidu en position 4 de la SEQ ID NO : 50.

4. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 2 à 3, où ledit domaine Fc comprend un domaine CH3 comprenant au moins une mutation qui facilite la formation d'hétérodimères, de préférence, où lesdites mutations comprennent des mutations « knob-into-hole ».

5. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 2 à 4, où ledit domaine Fc comprend un ou des domaine(s) CH2 et CH3 comprenant au moins deux résidus de cystéine supplémentaires.

6. Molécules polypeptidiques à double spécificité conformes à l'une quelconque des revendications 1 à 5, où lesdits domaines variables d'anticorps VD1 et VD2 présentent un pont disulfure artificiel introduisant une liaison covalente entre VD1 et VD2 et où lesdites cystéines sont introduites dans la région charpente (FR) 4 dans le cas de VL et dans la région charpente 2 dans le cas de VH.

7. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 6, où ladite molécule de surface cellulaire est connue pour induire l'activation des cellules immunitaires, ou est au moins une molécule sélectionnée parmi le groupe consistant en CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD94, CD90, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, FcεRI, TCRα/β et TCRγ/δ, HLA-DR, de préférence où la molécule de surface cellulaire est CD3γ, CD3δ ou CD3ε.

8. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 7, où les régions dans la première chaîne polypeptidique comprennent les SEQ ID NO : 28, SEQ ID NO : 29 et SEQ ID NO : 30 ; et les régions dans la seconde chaîne polypeptidique comprennent les SEQ ID NO : 31, SEQ ID NO : 32 et SEQ ID NO : 30.

9. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 2 à 8, où la région Fc dans la première chaîne polypeptidique comprend la SEQ ID NO : 26 ou la SEQ ID NO : 47 (Fc1), et la région Fc dans la seconde chaîne polypeptidique comprend la SEQ ID NO : 27 ou la SEQ ID NO : 48 (Fc2).

10. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à la revendication 1, où la première chaîne polypeptidique comprend la SEQ ID NO : 16, la SEQ ID NO : 43, la SEQ ID NO : 45, la SEQ ID NO : 51, la SEQ ID NO : 53, la SEQ ID NO : 55 ou la SEQ ID NO : 57, et la seconde chaîne polypeptidique comprend la SEQ ID NO : 17, la SEQ ID NO : 44, la SEQ ID NO : 46, la SEQ ID NO : 52, la SEQ ID NO : 54, la SEQ ID NO : 56 ou la SEQ ID NO : 58.

11. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 10, où ledit premier site de liaison (VD1)(VD2) qui se lie à l'antigène de surface cellulaire desdites cellules immunitaires est humanisé ; et/ou ledit second site de liaison (VR1)(VR2) qui se lie audit épitope peptidique viral associé au CMH est mûré par affinité et/ou mûré par stabilité.

12. Acide nucléique codant pour la première chaîne polypeptidique et/ou la seconde chaîne polypeptidique conforme(s) à l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou vecteur d'expression comprenant au moins l'un desdits acides nucléiques.

13. Cellule hôte comprenant et exprimant facultativement un vecteur tel que défini dans la revendication 12.

14. Composition pharmaceutique comprenant la molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 11, l'acide nucléique ou le

vecteur d'expression conforme à la revendication 12, ou la cellule conforme à la revendication 13, avec un ou plusieurs transporteur(s) et/ou excipient(s) pharmaceutiquement acceptable(s).

15. Molécule polypeptidique à double spécificité conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 11, acide nucléique ou vecteur d'expression conforme à la revendication 12, cellule conforme à la revendication 13, ou composition pharmaceutique conforme à la revendication 14, pour une utilisation en médecine, de préférence pour une utilisation dans la prévention ou le traitement de maladies infectieuses.