

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 65527 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 35/17; C07K 14/725; A61P 35/02; A61K 39/00**
- (43) Date de publication : **31.05.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **65527**
- (22) Date de Dépôt : **18.07.2019**
- (30) Données de Priorité : **19.07.2018 US 201862700615P**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591-6706 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **KIRSHNER, Jessica ; DELFINO, Frank ; DILILLO, David ; SINESHCHEKOVA, Olga ; BRAY, Kevin ; MEAGHER, Thomas, Craig**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 19749097.2

(54) Titre : **RÉCEPTEURS ANTIGÉNIQUES CHIMÉRIQUES POSSÉDANT UNE SPÉCIFICITÉ POUR LE BCMA, ET UTILISATIONS CORRESPONDANTES**

(57) Abrégé : L'antigène de maturation des cellules B (BCMA) est exprimé en surface des plasmocytes malins. La présente invention concerne des récepteurs antigéniques chimériques spécifiques de BCMA ainsi que des cellules exprimant de tels récepteurs antigéniques chimériques. Dans certains modes de réalisation, les cellules modifiées exprimant les récepteurs antigéniques chimériques de la présente invention sont capables d'inhiber la croissance de tumeurs exprimant BCMA. Les cellules modifiées de l'invention sont utilisables pour le traitement de maladies et d'affections dans lesquelles une stimulation ou une induction de la réponse immunitaire ciblant le BCMA est souhaitée et/ou thérapeutiquement bénéfique. Par exemple, les cellules modifiées exprimant les récepteurs antigéniques chimériques spécifiques de BCMA de la présente invention sont utilisables pour le traitement de divers cancers, dont le myélome multiple.

Requête principale

1. Récepteur antigénique chimérique spécifique de l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) comprenant, de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale :

(a) un domaine de liaison au ligand extracellulaire comprenant un domaine de liaison à l'antigène anti-BCMA ;

(b) une charnière provenant de CD8 ;

(c) un domaine transmembranaire provenant de CD8 ; et

(d) un domaine cytoplasmique comprenant un domaine costimulateur provenant de 4-1BB et un domaine de signalisation provenant de CD3zeta ;

dans lequel le domaine de liaison au ligand extracellulaire est un domaine de fragment variable monochaine (scFv) anti-BCMA comprenant une région variable de chaîne légère (LCVR) et une région variable de chaîne lourde (HCVR) reliées par un lieur,

dans lequel la LCVR comprend les domaines LCDR1-LCDR2-LCDR3 indiqués dans SEQ ID N° : 60-62-64, respectivement, et la HCVR comprend les domaines HCDR1-HCDR2-HCDR3 indiqués dans SEQ ID N° : 52-54-56, respectivement.

2. Récepteur antigénique chimérique selon la revendication 1, dans lequel le lieur comprend une séquence d'acides aminés sélectionnée dans le groupe constitué de SEQ ID N° : 93 à 96.

3. Récepteur antigénique chimérique selon la revendication 1 ou 2, dans lequel la LCVR comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 58 et la HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 50.

4. Récepteur antigénique chimérique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel :

(a) la charnière comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 97 ;

(b) le domaine transmembranaire comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 98 ;

(c) le domaine costimulateur comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 99 ;
ou

(d) le domaine de signalisation comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 100.

5. Récepteur antigénique chimérique selon la revendication 1, dans lequel le récepteur antigénique chimérique comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 88.

6. Molécule d'acide nucléique isolée codant pour le récepteur antigénique chimérique de l'une quelconque des revendications 1 à 5, éventuellement dans laquelle la molécule d'acide nucléique comprend une séquence nucléotidique de SEQ ID N° : 87.

7. Vecteur comprenant la molécule d'acide nucléique de la revendication 6, éventuellement dans lequel le vecteur est un vecteur d'ADN, un vecteur d'ARN, un plasmide, un vecteur de lentivirus, un vecteur d'adénovirus, ou un vecteur rétroviral.

8. Cellule comprenant une molécule d'acide nucléique de la revendication 6 ou un vecteur de la revendication 7, éventuellement dans laquelle la cellule est une cellule T humaine.

9. Cellule artificielle comprenant un récepteur antigénique chimérique de l'une quelconque des revendications 1 à 5.

10. Cellule artificielle selon la revendication 9, dans laquelle :

(a) la cellule artificielle est une cellule immunitaire ;

(b) la cellule artificielle est une cellule immunitaire et la cellule immunitaire est une cellule effectrice immunitaire ;

(c) la cellule artificielle est un lymphocyte T ; ou

(d) la cellule artificielle est un lymphocyte T et le lymphocyte T est un lymphocyte T inflammatoire, un lymphocyte T cytotoxique, un lymphocyte T régulateur, ou un lymphocyte T auxiliaire, éventuellement un lymphocyte T cytotoxique CD8+.

11. Population de cellules artificielles pouvant être obtenue par

(a) la fourniture d'une population de cellules immunitaires, qui ont été prélevées sur un sujet ;

(b) l'introduction dans les cellules immunitaires d'une molécule d'acide nucléique codant pour un récepteur antigénique chimérique de l'une quelconque des revendications 1 à 5 ;

(c) la culture des cellules immunitaires dans des conditions permettant l'expression des molécules d'acide nucléique ; et

(d) l'isolement des cellules immunitaires exprimant le récepteur antigénique chimérique à la surface des cellules.

12. Composition pharmaceutique comprenant l'une parmi :

(a) une cellule T humaine génétiquement modifiée et un support pharmaceutiquement acceptable, dans laquelle la cellule T humaine génétiquement modifiée comprend un récepteur antigénique chimérique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ; ou

(b) une cellule artificielle selon la revendication 9 et un support pharmaceutiquement acceptable ; ou

(c) une cellule artificielle selon la revendication 10 et un support pharmaceutiquement acceptable.

13. Cellule artificielle selon la revendication 10, ou population de cellules artificielles selon la revendication 11, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer exprimant le BCMA chez un sujet, préférablement un sujet humain, par fourniture d'une immunité anti-tumorale chez le sujet, dans laquelle les cellules sont administrées dans une quantité thérapeutiquement efficace pour (a) augmenter l'activité des lymphocytes T chez le sujet receveur, ou (b) stimuler une réponse immunitaire médiée par les cellules T à une population de cellules cible ou à un tissu cible chez le sujet receveur.

14. Cellules ou population de cellules artificielles pour l'utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le cancer est un myélome multiple, une leucémie lymphoblastique aiguë de lignée B, une leucémie lymphocytaire chronique à cellules B, un lymphome non hodgkinien à cellules B, une leucémie et un lymphome, une leucémie lymphoblastique aiguë, un lymphome hodgkinien ou une leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant.

15. Procédé de manipulation d'une population de cellules pour exprimer un récepteur antigénique chimérique, comprenant :

(a) la fourniture d'une population de cellules immunitaires, qui ont éventuellement été prélevées sur un sujet ;

(b) l'introduction dans les cellules immunitaires d'une molécule d'acide nucléique codant pour un récepteur antigénique chimérique de l'une quelconque des revendications 1 à 5 ;

(c) la culture des cellules immunitaires dans des conditions permettant l'expression de molécule d'acide nucléique ; et

(d) l'isolement des cellules immunitaires exprimant le récepteur antigénique chimérique à la surface des cellules.