

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018138837, 10.04.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.04.2016 GB 1606156.6

(43) Дата публикации заявки: 12.05.2020 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.11.2018(86) Заявка РСТ:
EP 2017/058578 (10.04.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/174823 (12.10.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АДАПТИМЬОН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

ТРИББЛ, Николас (GB),
ЛОУРЕНС, Уильям (GB),
БЭГГ, Элинор (GB)(54) **Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ**

(57) Формула изобретения

1. Т-клеточный рецептор (TCR), обладающий свойством связывания с GGYDGEENSV (SEQ ID NO: 1) в комплексе с HLA-A*0201 и GGYDGRENTV (SEQ ID NO: 2) в комплексе с HLA-A*0201 с константой диссоциации приблизительно от 0,05 мкМ приблизительно до 20,0 мкМ при измерении с использованием поверхностного плазмонного резонанса при 25°C и при pH между 7,1 и 7,5, используя растворимую форму TCR, где TCR содержит переменный домен α -цепи TCR и переменный домен β -цепи TCR и где переменные домены TCR образуют контакты по меньшей мере с остатками V2, Y3 и D4 в GGYDGEENSV (SEQ ID NO: 1).

2. TCR по п. 1, который представляет собой $\alpha\beta$ гетеродимер, имеющий последовательность константного домена TRAV10+TRAC α -цепи и последовательность константного домена TRBV24-1+TRBC-2 β -цепи.

3. TCR по п. 1, который находится в одноцепочечном формате типа V α -L-V β , V β -L-V α , V α -C α -L-V β или V α -L-V β -C β , где V α и V β представляют собой переменные области α и β TCR, соответственно, C α и C β представляют собой константные области α и β TCR, соответственно, и L представляет собой линкерную последовательность.

4. TCR по любому из предшествующих пунктов, который связывают с поддающейся обнаружению меткой, терапевтическим средством или модифицирующим ФК фрагментом.

5. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором переменный домен α -

цепи содержит аминокислотную последовательность, которая обладает по меньшей мере 80% идентичностью с аминокислотной последовательностью варибельного домена α -цепи TCR по изобретению, который может иметь следующую мутацию:

CDR2 M4	V
CDR3 S4	T
CDR3 S4	N

со ссылкой на нумерацию, приведенную в SEQ ID NO: 3, и/или варибельный домен β -цепи TCR по изобретению, который может иметь по меньшей мере одну из следующих мутаций:

CDR2 S1	A
CDR3 S4	T
CDR3 N10	E
CDR3 N10	G
CDR3 N10	V

со ссылкой на нумерацию, приведенную в SEQ ID NO: 4.

6. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором варибельный домен α -цепи содержит аминокислотную последовательность из аминокислотных остатков 1-105 из SEQ ID NO: 3 или 7-9 или

аминокислотную последовательность, в которой ее аминокислотные остатки 1-27, 34-47 и 54-90 обладают по меньшей мере 90% или 95% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 1-27, 34-47 и 54-90, соответственно, из SEQ ID NO: 3 или 7-9, и где аминокислотные остатки 28-34, 48-53 и 91-105 обладают по меньшей мере 90% или 95% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 28-33, 48-53 и 91-105, соответственно, из SEQ ID NO: 3 или 7-9.

7. TCR как заявлено в любом одном из пп. 1-7, в котором варибельный домен α -цепи содержит аминокислотную последовательность из аминокислотных остатков 1-105 из SEQ ID NO: 7-9 или аминокислотную последовательность, в которой ее аминокислотные остатки 1-27, 34-47 и 55-89 обладают по меньшей мере 90% или 95% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 1-27, 34-47 и 55-89, соответственно, из SEQ ID NO: 7-9, и где аминокислотные остатки 28-33, 48-53 и 91-105 обладают по меньшей мере 90% или 95% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 28-33, 48-53 и 91-105, соответственно, из SEQ ID NO: 7-9.

8. TCR как заявлено в любом предшествующем пункте, в котором в варибельном домене α -цепи последовательность

(i) ее аминокислотных остатков 1-27 (а) обладает по меньшей мере 90% идентичность с последовательностью из аминокислотных остатков 1-26 из SEQ ID NO: 3 или (b) имеет один, два или три аминокислотных остатка, вставленных или удаленных относительно последовательности из (а);

(ii) аминокислотных остатков 28-33 представляет собой VSPFSN;

(iii) ее аминокислотных остатков 34-47 (а) обладает по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 34-47 из SEQ ID NO: 3 или (b) имеет один, два или три аминокислотных остатка, вставленных или удаленных относительно последовательности из (а);

(iv) аминокислотных остатков 48-53 представляет собой LTIMTF или LMIVTF

(v) ее аминокислотных остатков 54-90 обладает по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 55-89 из SEQ ID NO: 3 или имеет одну, две или три инсерции, делеции или замены относительно нее;

(vi) аминокислот 91-105 представляет собой CVVSGGTDSWGKLQF или

CVVTGGTDSWGKLQF или

9. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором вариабельный домен β -цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или 10-12 или аминокислотную последовательность, в которой ее аминокислотные остатки 1-45, 51-67 и 74-109 обладают по меньшей мере 90% или 95% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 1-45, 51-67 и 74-109, соответственно, из SEQ ID NO: 4 или 10-12, и где аминокислотные остатки 46-50, 68-73 и 109-123 обладают по меньшей мере 90% или 95% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 46-50, 68-73 и 109-123, соответственно, из SEQ ID NO: 4 или 10-12.

10. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором в вариабельном домене β -цепи последовательность

(i) ее аминокислотных остатков 1-45 (a) обладает по меньшей мере 90% идентичностью с аминокислотной последовательностью остатков 1-26 из SEQ ID NO: 4 или (b) имеет один, два или три аминокислотных остатка, вставленных или удаленных относительно последовательности из (a);

(ii) аминокислотных остатков 46-50 представляет собой KGHDR или KGRDR

(iii) ее аминокислотных остатков 51-67 (a) обладает по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 51-67 из SEQ ID NO: 4 или (b) имеет один, два или три аминокислотных остатка, вставленных или удаленных относительно последовательности из (a);

(iv) аминокислотных остатков 68-73 представляет собой SFDVK;

(v) ее аминокислотных остатков 54-90 (a) обладает по меньшей мере 90% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 54-90 из SEQ ID NO: 4 или (b) имеет один, два или три аминокислотных остатка, вставленных или удаленных относительно последовательности из (a);

(vi) аминокислот 109-123 представляет собой CATSGQGAYNEQFF или CATNGQGAYREQFF или CATSGQGAYGEQFF CATSGQGAYVEQFF

11. Нуклеиновая кислота, кодирующая TCR по любому из предшествующих пунктов.

12. Выделенная или не встречающаяся в природе клетка, в частности, Т-клетка, презентирующая TCR по любому из предшествующих пп. 1 - 10.

13. Клетка, несущая

(a) экспрессирующий TCR вектор, который содержит нуклеиновую кислоту по п. 11 в одной открытой рамке считывания или двух отдельных открытых рамках считывания, которые кодируют α -цепь и β -цепь, соответственно; или

(b) первый экспрессирующий вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую α -цепь TCR, как заявлено в любом из пп. 1-10, и второй экспрессирующий вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую β -цепь TCR, как заявлено в любом из пп. 1-10.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая TCR по любому из пп. 1-10, нуклеиновую кислоту по п. 11 или клетку по п. 12 или 13 вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

15. Применение TCR по любому из пп. 1 - 10, нуклеиновой кислоты по п. 11 или клетки по п. 12 или 13 в медицине.

16. Применение по п. 15 для лечения злокачественной опухоли.