



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 5/22 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017102769, 29.07.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.07.2014 DK PA201470466(43) Дата публикации заявки: 28.08.2018 Бюл. №
25(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.02.2017(86) Заявка РСТ:
EP 2015/067439 (29.07.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/016341 (04.02.2016)

Адрес для переписки:

107061, г. Москва, ул. Преображенская пл., д.
6, ООО "Вахнина и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ШИФФЕР-МАНЮИ Сесиль (FR)(54) **EGFR_{vIII} СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ДЛЯ
ИММУНОТЕРАПИИ РАКА**

(57) Формула изобретения

1. EGFR_{vIII} специфический химерный антигенный рецептор (EGFR_{vIII} CAR), имеющий одну из полипептидных структур, выбранных из V1-V6 как проиллюстрировано на фигуре 2, где указанная структура включает:

домен, связывающий внеклеточный лиганд, содержащий VH и VL из моноклонального анти-EGFR_{vIII} антитела, необязательно линкер, в частности линкер формулы (G4S)_n, где n равен от 1 до 3, предпочтительно n=3 (SEQ ID NO. 10.),

шарнир,

трансмембранный домен и

цитоплазматический домен, включая сигнальный домен CD3-зета и со-стимулирующий домен из 4-1BB.

2. EGFR_{vIII} специфический CAR в соответствии с п. 1, содержащий:

домен, связывающий внеклеточный лиганд, содержащий VH и VL из моноклонального анти-EGFR_{vIII} антитела, линкер, формулы (G4S)₃ (SEQ ID NO. 10.),

шарнир,

трансмембранный домен из CD8 альфа и

цитоплазматический домен, включая сигнальный домен CD3-зета и со-стимулирующий

домен из 4-1BB.

3. EGFRvIII специфический CAR по п. 1 или 2, не содержащий никакого домена из человеческой CD28, в частности никакого со-стимулирующего домена из человеческой CD28.

4. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-3, где указанный VH и VL имеют, по меньшей мере, 80% идентичность с полипептидной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO. 11 - SEQ ID NO. 14, необязательно гуманизированной.

5. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-4, где указанный со-стимулирующий домен из 4-1BB имеет, по меньшей мере, 80% идентичность с SEQ ID NO. 8, необязательно гуманизированным.

6. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-5, где указанный сигнальный домен CD3-зета имеет, по меньшей мере, 80% идентичность с SEQ ID NO. 9, необязательно гуманизированный.

7. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-6, где указанный CD8 α трансмембранный домен имеет, по меньшей мере, 80% идентичность с SEQ ID NO. 6, необязательно гуманизированной.

8. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-7, дополнительно содержащий другой домен связывания внеклеточного лиганда, который не является специфическим для EGFRvIII.

9. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-8, дополнительно содержащий сигнальный пептид.

10. EGFRvIII специфический CAR по п. 9, где указанный сигнальный пептид имеет, по меньшей мере, 80% идентичность последовательности с SEQ ID NO. 1 или SEQ ID NO. 2, необязательно гуманизированной.

11. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-10, где указанная структура V1 содержит Fc γ RIII α шарнир и CD8 α трансмембранный домен.

12. EGFRvIII специфический CAR по п. 11, где указанный Fc γ RIII α шарнир имеет, по меньшей мере, 80% идентичность с SEQ ID NO. 3, необязательно гуманизированной.

13. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-10, где указанная структура V3 содержит CD8 α шарнир и CD8 α трансмембранный домен.

14. EGFRvIII специфический CAR по п. 13, где указанный CD8 α шарнир имеет, по меньшей мере, 80% идентичность с SEQ ID NO. 4, необязательно гуманизированной.

15. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-10, где указанная структура V5 содержит IgG1 шарнир и CD8 α трансмембранный домен.

16. EGFRvIII специфический CAR по п. 15, где указанный IgG1 шарнир имеет, по меньшей мере, 80% идентичность с SEQ ID NO. 5, необязательно гуманизированной.

17. EGFRvIII специфический CAR структуры V1 по какому-либо одному из пп. 1-10, или 11-12, который содержит полипептидная последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80% идентичность с SEQ ID NO. 15 или с SEQ ID NO. 17.

18. EGFRvIII специфический CAR структуры V3 по какому-либо одному из пп. 1-10 или 13-14, имеющий, по меньшей мере, 80% идентичность с последовательностью, выбранной из SEQ ID NO. 24 и SEQ ID NO. 26.

19. EGFRvIII специфический CAR структуры V5 по какому-либо одному из пп. 1-10 или 15-16, имеющий, по меньшей мере, 80% идентичность с последовательностью, выбранной из SEQ ID NO. 25 и SEQ ID NO. 27.

20. EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-10, или 13-14, или 18, имеющий сигнальный пептид, шарнир и ТМ-домен из CD8 α .

21. Полинуклеотид, кодирующий EGFRvIII специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-20.

RU 2017102769 A

RU 2017102769 A

22. Вектор экспрессии, содержащий полинуклеотид по п. 21.
23. Вектор экспрессии по п. 22, где указанный вектор представляет собой лентивирусный вектор, предпочтительно лентивирусный вектор pCLD27600.
24. Сконструированная иммунная клетка, экспрессирующая на клеточной поверхностной мембране EGFRvIII-специфический CAR по какому-либо одному из пп. 1-20.
25. Сконструированная иммунная клетка по п. 24, полученная из иммунной клетки, выбранной из воспалительных Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов или хелперных Т-лимфоцитов, предпочтительно из цитотоксических Т-лимфоцитов.
26. Сконструированная иммунная клетка по п. 24, полученная из НК клетки.
27. Сконструированная клетка по какому-либо одному из пп. 24-26, в которой подавляется экспрессия TCR.
28. Сконструированная клетка по какому-либо одному из пп. 24-27, в которой подавляется экспрессия, по меньшей мере, одного МНС белка, предпочтительно $\beta 2m$ или HLA,.
29. Сконструированная клетка по какому-либо одному из пп. 24-28, где указанный клетка является резистентной к, по меньшей мере, одному иммуносупрессивному или химиотерапевтическому лекарственному средству.
30. Сконструированная клетка по какому-либо одному из пп. 24-29 для применения в терапии для предотвращения или лечения состояние у пациента.
31. Сконструированная клетка для применения в терапии по п. 30 для лечения предзлокачественного или злокачественного ракового состояния, характеризующегося EGFRvIII-экспрессирующими раковыми клетками.
32. Сконструированная клетка для применения в терапии по какому-либо одному из пп. 30 или 31 для лечения состояния, характеризующегося избытком EGFRvIII-экспрессирующих раковых клеток.
33. Сконструированная клетка для использования в терапии по какому-либо одному из пунктов 30-32 для использования в терапии, где состояние представляет собой рак, выбранный из рака легких, рака анального канала, остаточной или рецидивирующей EGFRvIII+ глиомы и мультиформы глиобластомы (GBM), предпочтительно остаточной или рецидивирующей EGFRvIII+ глиомы или GBM.
34. Способ поражения раковой клетки, включающий контактирование указанной раковой клетки со сконструированной клеткой по какому-либо одному из пп. 24-29 в количестве эффективном для того, чтобы вызвать повреждение указанной раковой клетки.
35. Способ конструирования иммунной клетки, включающий:
- (c) Обеспечение иммунной клетки,
 - (d) Экспрессирование на поверхности указанной клетки, по меньшей мере, одного EGFRvIII-специфического CAR по какому-либо одному из пп. 1-20.
36. Способ конструирования иммунной клетки по п. 35, включающий:
- (d) Обеспечение иммунной клетки,
 - (e) Введение в указанную клетку, по меньшей мере, одного полинуклеотида, кодирующего указанный EGFRvIII-специфический CAR по п. 21,
 - (f) Экспрессирование указанного полинуклеотида в указанной клетке.
37. Способ конструирования иммунной клетки по какому-либо одному из пп. 35 или 36, включающий:
- (d) Обеспечение иммунной клетки,
 - (e) Введение в указанную клетку, по меньшей мере, одного полинуклеотида, кодирующего указанный EGFRvIII-специфический CAR,

(f) Введение, по меньшей мере, одного другого CAR, который не является специфическим для EGFRvIII.

38. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(c) Обеспечение сконструированной клетки по какому-либо одному из пп. 24-29, экспрессирующей на поверхности EGFRvIII-специфический CAR;

(d) Введение указанных сконструированных клеток указанному пациенту.

39. Способ по п. 38, в котором указанную сконструированную клетку получают, используя иммунную клетку, предоставленную донором.

40. Способ по п. 39, в котором указанный донор является пациентом, предпочтительно, указанного пациента будут лечить с использованием своих собственных иммунных клеток, сконструированных по какому-либо одному из пп. 35-37.

RU 2017102769 A

RU 2017102769 A