РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2018 138 836**(13) **A**

(51) МПК
C07K 14/705 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2018138836, 10.04.2017**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
08.04.2016 GB 1606172.3

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

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **08.11.2018**

(86) Заявка PCT:
EP 2017/058576 (10.04.2017)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/174822 (12.10.2017)

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

(71) Заявитель(и):
АДАПТИМЬЮН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):
ТРИББЛ, Николас (GB),
ЛОУРЕНС, Уильям (GB),
БЭГГ, Элинор (GB)

RU 2018138836 A

(54) Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

(57) Формула изобретения

1. Т-клеточный рецептор (TCR), обладающий свойством связывания с GVYDGEEHSV (SEQ ID NO: 1) 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, и имеет по меньшей мере 10-кратную избирательность связывания с SEQ ID NO: 1 в комплексе с HLA-A*0201 относительно связывания с GVYDGREHTV (SEQ ID NO: 2) в комплексе с HLA-A*0201, где TCR содержит вариабельный домен α-цепи TCR и вариабельный домен β-цепи TCR и где вариабельные домены TCR образуют контакты по меньшей мере с остатками V2, Y3 и D4 в GVYDGEEHSV (SEQ ID NO: 1).

2. TCR по п. 1, который представляет собой αβ 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 Vα-L-Vβ, Vβ-L-Vα, Vα-Cα-L-Vβ или Vα-L-Vβ-Cβ, где Vα и Vβ представляют собой вариабельные области α и β TCR, соответственно, Cα и Cβ 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

RU 2018138836 A

фрагментом.

5. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором вариабельный домен α-цепи содержит аминокислотную последовательность, которая обладает по меньшей мере 80% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 1-105 из SEQ ID NO: 3, и имеет следующую мутацию:

CDR2 I3	R

со ссылкой на нумерацию, приведенную в SEQ ID NO: 3, и/или вариабельный домен β-цепи содержит аминокислотную последовательность, которая обладает по меньшей мере 80% идентичностью с последовательностью из аминокислотных остатков 1-123 из SEQ ID NO: 4, и имеет по меньшей мере одну из следующих мутаций:

CDR1 H3	R
CDR3 N10	E
CDR3 N10	R

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

6. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором вариабельный домен α-цепи содержит аминокислотную последовательность из аминокислотных остатков 1-105 из SEQ ID NO: 3 или 5 или 7

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 5 или 7, 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 5 или 7.

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

8. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором в вариабельном домене α-цепи последовательность

(i) ее аминокислотных остатков 1-27 (a) 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 (a);

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

(iii) ее аминокислотных остатков 34-47 (a) 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 остатках, вставленных или удаленных относительно последовательности из (a);

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

(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;

RU 2018138836 A

RU 2018138836 A

(vi) аминокислот 91-105 представляет собой CVVSGGTDSWGKLQF

9. TCR по любому из предшествующих пунктов, в котором вариабельный домен β-цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4 или 8-10 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 8-10, 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 8-10.

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 CATSGQGAYREQFF или CATSGQGAYKEQFF

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 по любому из пп. 1-10, и второй экспрессирующий вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую β-цепь TCR по любому 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.

RU 2018138836 A

RU 2018138836 A