



(51) МПК
A61K 35/17 (2015.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017105515, 28.08.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 29.08.2014 GB 1415347.2

(43) Дата публикации заявки: 01.10.2018 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.03.2017

(86) Заявка РСТ:
 GB 2015/052494 (28.08.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2016/030691 (03.03.2016)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
 строение 3, ООО "Юридическая фирма
 Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ЮСиЭл БИЗНЕС ПиЭлСи (GB)

(72) Автор(ы):

**ПЮЛЕ Мартен (GB),
 КОРДОБА Шон (GB),
 КОНГ Кхай (GB)**

(54) **СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА**

(57) Формула изобретения

1. Система химерного антигенного рецептора (CAR), включающая:

(i) рецепторный компонент, содержащий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и первый связывающий домен; и

(ii) внутриклеточный сигнальный компонент, содержащий сигнальный домен и второй связывающий домен, который специфически связывает первый связывающий домен рецепторного компонента;

при этом связывание первого и второго связывающих доменов нарушается в присутствии средства таким образом, что в отсутствие средства рецепторный компонент и сигнальный компонент гетеродимеризуются и связывание антигенсвязывающего домена с антигеном приводит к сигнализации через сигнальный домен, в то время как в присутствии средства рецепторный компонент и сигнальный компонент не гетеродимеризуются и связывание антигенсвязывающего домена с антигеном не приводит к сигнализации через сигнальный домен.

2. Система CAR по п. 1, отличающаяся тем, что рецепторный компонент содержит линкер между трансмембранным доменом и первым связывающим доменом.

3. Система CAR по п. 2, отличающаяся тем, что линкер содержит или состоит из последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3.

4. Система CAR по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что

первый связывающий домен представляет собой репрессорный белок Tet (TetR) или его вариант, и второй связывающий домен представляет собой индуцирующий транскрипцию пептид (TiP) или его вариант; или отличающаяся тем, что первый связывающий домен представляет собой TiP или его вариант и второй связывающий домен представляет собой TetR или его вариант;

и средство представляет собой тетрациклин, доксицилин или миноциклин, либо их аналоги.

5. Система CAR по п. 4, отличающаяся тем, что рецепторный компонент содержит два первых связывающих домена, которые представляют собой домены TetR.

6. Система CAR по п. 5, отличающаяся тем, что два домена TetR разделены линкером.

7. Система CAR по п. 5 или 6, отличающаяся тем, что домены TetR имеют разную аффинность для средства.

8. Система CAR по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что в ней имеются множественные рецепторные компоненты, все из которых узнают разные антигены.

9. Система CAR по п. 8, отличающаяся тем, что связывающие домены множественных рецепторных компонентов отличаются по связыванию со связывающим доменом сигнального компонента таким образом, что каждый антиген вызывает разную силу сигнализации.

10. Система CAR по п. 8 или 9, отличающаяся тем, что связывающие домены множественных рецепторных компонентов отличаются по связыванию со средством таким образом, что каждый антиген вызывает разную силу сигнализации в присутствии средства.

11. Система CAR по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что сигнальный домен сигнального компонента представляет собой один эндодомен, выбранный из эндодомена CD3-дзета, эндодомена CD28, эндодомена 41BB и эндодомена OX40.

12. Система CAR по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что сигнальный домен сигнального компонента представляет собой по меньшей мере один из эндодомена CD3-дзета, эндодомена CD28, эндодомена 41BB и эндодомена OX40.

13. Система CAR по любому из предшествующих пунктов, включающая несколько сигнальных компонентов, каждый из которых содержит сигнальный домен и связывающий домен, при этом все связывающие домены узнают одинаковые связывающие домены рецепторного компонента, однако сигнальные домены представляют собой разные эндодомены.

14. Система CAR по п. 13, отличающаяся тем, что несколько сигнальных компонентов содержат несколько связывающих доменов, каждый из которых независимо узнает связывающий домен рецепторного компонента с разной аффинностью.

15. Рецепторный компонент, подходящий для использования в системе CAR по любому из пп. 1-14, содержащий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и пептид-связывающий домен.

16. Сигнальный компонент, подходящий для использования в сигнальной системе CAR по любому из пп. 1-14, содержащий сигнальный домен и связывающий домен.

17. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая рецепторный компонент по п. 15.

18. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая сигнальный компонент по п. 16.

19. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая сигнальную систему CAR по любому из пп. 1-14, при этом рецепторный компонент и сигнальный компонент совместно экспрессируются в виде саморасщепляющегося пептида, который расщепляется между рецепторным компонентом и сигнальным компонентом после

трансляции.

20. Вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты по любому из пп. 17-20.

21. Ретровирусный вектор или лентивирусный вектор, или транспозон, содержащий вектор по п. 20.

22. Т-клетка или НК-клетка, экспрессирующая рецепторный компонент по п. 15 и сигнальный компонент по п. 16.

23. Т-клетка или НК-клетка по п. 22, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из пунктов 17-19 или вектор по п. 20 или 21.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая множество Т-клеток или НК-клеток по п. 22 или 23.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, для использования в лечении и/или предотвращении заболевания.

26. Способ лечения и/или предотвращения заболевания, включающий этап введения субъекту фармацевтической композиции по п. 24.

27. Способ по п. 26, включающий следующие этапы:

(i) выделение образца, содержащего Т-клетки или НК-клетки;

(ii) трансдукцию или трансфекцию Т- или НК-клеток последовательностью нуклеиновой кислоты по любому из пп. 17-19 или вектором по п. 20 или 21; и

(iii) введение Т-клеток или НК-клеток по пункту (ii) субъекту.

28. Способ по п. 26 или 27, включающий мониторинг токсической активности у субъекта и включающий этап введения субъекту средства, используемого в сигнальной системе CAR по любому из пп. 1-14, для уменьшения неблагоприятных токсических эффектов.

29. Способ по п. 27 или 28, включающий мониторинг прогрессирования заболевания и/или мониторинг токсической активности у субъекта и включающий этап введения субъекту средства, используемого в сигнальной системе CAR по любому из пп. 1-14, для обеспечения приемлемых уровней прогрессирования заболевания и/или токсической активности.

30. Применение фармацевтической композиции по п. 25 или способа по любому из пп. 26-29 в случае, когда заболевание представляет собой рак.

31. Применение фармацевтической композиции по п. 24 в производстве лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания.

32. Набор, включающий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 17-19 или вектор по п. 20 или 21.

33. Способ получения Т- или НК-клетки по п. 22 или 23, включающий этап введения последовательности нуклеиновой кислоты по любому из пп. 17-19 или вектора по п. 20 или 21 в Т- или НК-клетку.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что Т- или НК-клетка представляет собой клетку из образца, полученного от субъекта.

35. Способ ингибирования сигнальной системы CAR по любому из пп. 1-14 у субъекта, в организме которого присутствует Т- или НК-клетка по п. 22 или 23, включающий этап введения средства субъекту.