



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017129455, 25.01.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

26.01.2015 DK PA201570044;

19.03.2015 EP PCT/EP2015/055848

(43) Дата публикации заявки: 04.03.2019 Бюл. № 07

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: 28.08.2017

(86) Заявка PCT:

EP 2016/051471 (25.01.2016)

(87) Публикация заявки PCT:

WO 2016/120220 (04.08.2016)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(71) Заявитель(и):

СЕЛЛЕКТИС (FR)

(72) Автор(ы):

САСУ Барбра Джонсон (US),

РАДЖПАЛ Арвинд (US),

ДЮШАТО Филипп (FR),

ДЖЮЛЛЕРА Александре (US),

ВАЛТОН Джулиен (US),

ГАЛЕТТО Роман (FR),

СИМОН Матьё (FR)

(54) СКОНСТРУИРОВАННЫЕ ИММУННЫЕ КЛЕТКИ С НОКАУТОМ РЕЦЕПТОРА Т-КЛЕТОК, СНАБЖЕННЫЕ ХИМЕРНЫМИ АНТИГЕННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ, СВЯЗЫВАЮЩИМИСЯ С CD123, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦЕДИВИРУЮЩЕГО/УСТОЙЧИВОГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ИЛИ НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ БЛАСТНЫХ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

(57) Формула изобретения

1. CD123-специфичный химерный антигенный рецептор (CD123 CAR), включающий
- внеклеточный домен, включающий внеклеточный лиганд-связывающий домен, последовательно включающий необязательно гуманизированный линкер VH, предпочтительно линкер последовательности (GGGGS)_n с n=1-4, предпочтительно n=3, и необязательно гуманизированный шарнир VL,

- трансмембранный домен и

- цитоплазматический домен,

- по меньшей мере, один эпитоп, специфичный в отношении моноклонального антитела (мимеотопа).

2. CD123 CAR по п. 1, включающий

- внеклеточный домен, включающий внеклеточный лиганд-связывающий домен, содержащий последовательно VH, выбранный из SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 24, SEQ ID NO 25, SEQ ID NO 26, ID NO 27, SEQ ID NO 28, SEQ ID NO 29 и SEQ ID NO 30, необязательно гуманизированный линкер, предпочтительно линкер последовательности

(GGGGG)_n с n=1-4, предпочтительно n=3, и VL, выбранный из SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 18, SEQ ID NO 19, SEQ ID NO 20, SEQ ID NO 21, SEQ ID NO 22 и SEQ ID NO 23, необязательно гуманизированный шарнир VL,

- трансмембранный домен из CD8alpha и
- цитоплазматический домен, включающий сигнальный домен CD3zeta и костимулирующий домен из 4-1BB.

3. CD123 CAR по п. 1 или 2, не включающий последовательности, идентичной CD28 NP_006130.1 человека.

4. CD123 CAR по любому из пп. 1-3, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO 172, SEQ ID NO 173, SEQ ID NO 174, SEQ ID NO 175, SEQ ID NO 176, SEQ ID NO 177, SEQ ID NO 178, SEQ ID NO 179, SEQ ID NO 180, SEQ ID NO 181, SEQ ID NO 182, SEQ ID NO 183, SEQ ID NO 184, SEQ ID NO 185, SEQ ID NO 186 и SEQ ID NO 187, необязательно дополнительно включающий, по меньшей мере, одну SEQ ID NO 161.

5. CD123 CAR по любому из пп. 1-4, в котором указанный внеклеточный домен включает, по меньшей мере, один эпитоп, специфичный в отношении моноклонального антитела (мимеотопа), выбранный из SEQ ID NO 161, SEQ ID NO 162, SEQ ID NO 163, SEQ ID NO 164, SEQ ID NO 165, SEQ ID NO 166, SEQ ID NO 167, SEQ ID NO 168, SEQ ID NO 169 и SEQ ID NO 170, предпочтительно SEQ ID NO 161 и SEQ ID NO 169.

6. CD123 CAR по любому из пп. 1-5, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO 160, SEQ ID NO 171, SEQ ID NO 188, SEQ ID NO 189, SEQ ID NO 190, SEQ ID NO 191, SEQ ID NO 192, SEQ ID NO 193, SEQ ID NO 194, SEQ ID NO 195, SEQ ID NO 196 и SEQ ID NO 197.

7. Полинуклеотид, кодирующий CD123 специфичный химерный антигенный рецептор (CD123 CAR) по любому из пп. 1-6.

8. Вектор экспрессии, включающий полинуклеотид по п. 7.

9. Вектор экспрессии, включающий каркас молекулы и, по меньшей мере, одну последовательность, кодирующую какой-либо из CD123 по любому из пп. 1-6.

10. Вектор экспрессии, включающий каркас, промотор EF1, открытую рамку считывания RQR8 (RQR8 ORF), последовательность, кодирующую какой-либо CD123 CAR по любому из пп. 1-6.

11. Сконструированные иммунные клетки с нокаутом (КО) рецептора Т-клеток (TCR) или с нокаутом (КО) TCR и дезоксицитидинкиназы (dCK), экспрессирующие на мембране клеточной поверхности CD123 CAR по любому из пп. 1-6

12. Сконструированные иммунные клетки с TCR КО или с TCR КО и dCK КО, включающие полинуклеотид, кодирующий CD123-специфичный химерный антигенный рецептор (CD123 CAR) по любому из пп. 1-6.

13. TCR КО или TCR КО и dCK КО CD123 CAR-экспрессирующие сконструированные иммунные клетки по п. 4, дополнительно экспрессирующие домен смерти на поверхности клетки.

14. TCR КО или TCR КО и dCK КО CD123 CAR-экспрессирующие сконструированные иммунные клетки по любому из пп. 11-13, в которых экспрессия, по меньшей мере, одного белка МНС подавлена.

15. TCR КО или TCR КО и dCK КО CD123 CAR-экспрессирующие сконструированные иммунные клетки по любому из пп. 11-14 для применения в терапии.

16. TCR КО или TCR КО и dCK КО CD123 CAR-экспрессирующие сконструированные иммунные клетки по п. 15 для применения в лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), предпочтительно устойчивого/рецидивирующего ОМЛ, BPDNL или для применения во время или перед трансплантацией костного мозга.

17. TCR КО или TCR КО и dCK КО CD123 CAR-экспрессирующие сконструированные иммунные клетки по п. 15 для применения в качестве лекарственного средства для

лечения лимфопролиферативного заболевания, более предпочтительно лейкоза или лимфомы, или для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, острый лимфоидный лейкоз, хронический лимфоидный лейкоз и миелодиспластический синдром и новообразование из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток (BPDNL).

RU 2017129455 A

RU 2017129455 A