

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

(21)(22) Заявка: 2017145136, 25.04.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.04.2015 US 62/178,956;

08.05.2015 US 62/159,145

(43) Дата публикации заявки: 21.06.2019 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 21.12.2017

(86) Заявка РСТ:

US 2016/029244 (25.04.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2016/172722 (27.10.2016)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

НАНТОМИКС, ЛЛС (US),**НАНТ ХОЛДИНГС АйПи, ЛЛС (US)**

(72) Автор(ы):

НГУЕН Эндрю (US),**НИАЗИ Кайван (US),****СУН-ШИОН Патрик (US),****РАБИЗАДЕХ Шахруз (US),****БЕНС Стивен Чарльз (US)**(54) **НЕОЭПИТОПЫ РАКА**

(57) Формула изобретения

1. Способ получения фармацевтического агента для иммунотерапии рака, включающий:

применение омных данных опухоли, для которых есть парные нормальные данные, для получения *in silico* множества n-меров, которые содержат по меньшей мере один пациент- и рак-специфичный неоэпитоп рака;

отбор *in silico* n-меров для с получением подмножества последовательностей неоэпитопов;

получение по меньшей мере одного синтетического n-мерного пептида с применением информации о последовательности указанного подмножества последовательностей неоэпитопов;

применение указанного синтетического n-мерного пептида для выделения рекомбинантного антитела;

получение информации о последовательности определяющего комплементарность участка указанного рекомбинантного антитела;

получение синтетического антитела с применением информации о последовательности определяющего комплементарность участка указанного рекомбинантного антитела и

присоединение указанного синтетического антитела к терапевтическому или диагностическому агенту с получением фармацевтического агента.

2. Способ по п. 1, где указанные омные данные, для которых есть парные нормальные данные, представляют собой по меньшей мере одно из: данных полногеномного секвенирования, данных секвенирования экзома и транскриптомных данных.
3. Способ по п. 1, где омные «данные», для которых есть парные нормальные данные, сопоставляют с нормальными данными до лечения пациента..
4. Способ по п. 1, где длина каждого n из множества n-мерных пептидов составляет от 7 до 11 аминокислот.
5. Способ по п. 1, где указанное множество n-мерных пептидов содержит по меньшей мере 1000 n-мерных пептидов. 6. Способ по п. 1, где различные n-мерные пептиды из указанного множества n-мерных пептидов имеют различные неопитопы.
7. Способ по п. 1, где стадия отбора включает по меньшей мере один из отбора по типу мутации, отбора по силе экспрессии, отбора по субклеточной локализации и отбора по величине аффинности связывания в отношении типа HLA пациента.
8. Способ по п. 1, где стадия отбора включает по меньшей мере два из: отбора по типу мутации, отбора по силе экспрессии, отбора по субклеточной локализации и отбора по аффинности связывания в отношении типа HLA пациента.
9. Способ по п. 1, где стадия отбора включает по меньшей мере три из: отбора по типу мутации, отбора по силе экспрессии, отбора по субклеточной локализации и отбора по аффинности связывания в отношении типа HLA пациента.
10. Способ по п. 1, где стадия применения указанного синтетического n-мерного пептида для выделения рекомбинантного антитела включает фаговый пэннинг.
11. Способ по п. 10, где стадия фагового пэннинга дополнительно включает этап созревания аффинности.
12. Способ по п. 1, где указанная информация о последовательности определяющего комплементарность участка рекомбинантного антитела включает CDR1-H, CDR2-H и CDR3-H.
13. Способ по п. 1, где указанное синтетическое антитело получают с применением пересадки CDR или SDR на каркас человеческого антитела.
14. Способ по п. 1, где указанное синтетическое антитело получают посредством рекомбинантной экспрессии в форме IgG, F(ab')₂, Fab', Fab или scFv.
15. Способ по п. 1, где указанный терапевтический или диагностический агент представляет собой неклеточный агент.
16. Способ по п. 15, где указанный неклеточный агент представляет собой химиотерапевтическое лекарственное средство, радиоизотоп, изотоп, методом PET, изотоп, детектируемый методом SPECT, или аффинный агент.
17. Способ по п. 1, где указанный терапевтический агент представляет собой клетку.
18. Способ по п. 17, где указанная клетка представляет собой Т-клетку или НК-клетку.
19. Способ по п. 18, где указанная клетка представляет собой Т-клетку, экспрессирующую химерный рецептор, содержащий scFv в качестве эктодомена, и при этом указанное синтетическое антитело представляет собой указанный scFv.
20. Способ по п. 18, где указанная клетка представляет собой НК-клетку, экспрессирующую высокоаффинный Fcγ-рецептор (CD16), и при этом указанное синтетическое антитело представляет собой IgG и связано с указанной НК-клеткой через указанный высокоаффинный Fcγ-рецептор.
21. Способ по п. 1, где указанный фармацевтический агент получают в терапевтически эффективных количествах в течение менее, чем 6 недель после применения омных данных, для которых есть парные нормальные данные,.
22. Способ получения синтетического антитела против неопитопа рака пациента в случае, когда указанный неопитоп рака не вызывает защитного иммунного ответа, включающий:

применение указанного неопитопа рака для выбора связывающего рекомбинантного антитела из библиотеки рекомбинантных антител, причем указанный неопитопа рака является пациент- и рак-специфичным;

анализ гипервариабельных петель в указанном связывающем рекомбинантном антителе с получением информации о специфичности указанного связывающего рекомбинантного антитела;

модификацию гена, кодирующего по меньшей мере часть человеческого антитела с применением указанной информации о специфичности и

рекомбинантную экспрессию указанного модифицированного гена с получением указанного синтетического антитела.

23. Способ по п. 22, где указанный неопитопа рака представляет собой HLA-парный неопитопа рака.

24. Способ по п. 22, где указанная библиотека рекомбинантных антител представляет собой библиотеку на фаговом дисплее.

25. Способ по п. 22, дополнительно включающий этап созревания аффинности указанного связывающего рекомбинантного антитела с получением оптимизированного связывающего рекомбинантного антитела.

26. Способ по п. 22, где указанный этап анализа анализируемых гипервариабельных петель включает секвенирование ДНК, кодирующей указанные гипервариабельные петли.

27. Способ по п. 22, где указанная стадия модификации включает применение технологии пересадки CDR или SDR.

28. Способ по п. 22, где по меньшей мере часть указанного человеческого антитела представляет собой scFv.

29. Способ по п. 22, где на указанном этапе рекомбинантной экспрессии гена указанные синтетическое антитело получают в форме IgG, F(ab')₂, Fab', Fab или scFv.

30. Способ по п. 22, где указанный неопитопа рака экспрессируется в раковых клетках пациента.

31. Способ по п. 22, где указанный неопитопа является уникальным для пациента и конкретного рака у этого пациента.

32. Композиция, содержащая синтетическое антитело, обладающее аффинностью связывания в отношении HLA-парного неопитопа рака, которое является специфичным для типа рака и также является специфичным для пациента, причем указанный HLA-парный неопитопа рака является уникальным для указанного пациента и уникальным для конкретного рака у этого пациента.

33. Композиция по п. 32, где указанный HLA-парный неопитопа рака соответствует презентации ГКГС-I.

34. Композиция по п. 32, где указанное синтетическое антитело выбрано из группы, состоящей из IgG, F(ab')₂, Fab', Fab и scFv.

35. Композиция по п. 32, где терапевтический агент присоединен к указанному синтетическому антителу.

36. Композиция по п. 35, где указанный терапевтический агент представляет собой неклеточный агент.

37. Композиция по п. 36, где указанный неклеточный агент представляет собой химиотерапевтическое лекарственное средство, радиоизотоп, изотоп, детектируемый методом ПЕТ, изотоп, детектируемый методом СПЕСТ, или аффинный агент.

38. Композиция по п. 35, где указанный терапевтический агент представляет собой клетку.

39. Композиция по п. 38, где указанная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку, которая необязательно экспрессирует генетически модифицированный CD16-

рецептор.

40. Композиция по п. 39, где указанная клетка представляет собой Т-клетку, экспрессирующую химерный рецептор, содержащий scFv в качестве эктодомена, и при этом указанное синтетическое антитело представляет собой указанный scFv.

41. Композиция по п. 39, где указанная клетка представляет собой NK-клетку, экспрессирующую высокоаффинный Fcγ-рецептор (CD16), и при этом указанное синтетическое антитело представляет собой IgG и связано с указанной NK-клеткой через указанный высокоаффинный Fcγ-рецептор.

42. Композиция по п. 32, где указанный HLA-совместимый неопептид рака имеет последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №: 1 - SEQ ID №: 1408729.

43. Композиция, содержащая твердую фазу, с которой связан HLA-парный неопептид рака, который является специфичным для типа рака и также является специфичным для пациента, причем указанный HLA-парный неопептид рака является уникальным для указанного пациента и является уникальным для конкретного рака у этого пациента.

44. Композиция по п. 43, где указанная твердая фаза включает стенку емкости с реагентом, магнитную гранулу или индивидуально маркированный элемент.

45. Композиция по п. 43, где длина указанного HLA-совместимого неопептида рака составляет от 7 до 9 аминокислот.

46. Композиция по п. 43, дополнительно содержащая синтетическое антитело, связанное с указанным HLA-парным неопептидом рака.

47. Композиция по п. 46, где указанное связанное синтетическое антитело выбрано из группы, состоящей из IgG, F(ab')₂, Fab', Fab и scFv.

48. Композиция по п. 46, где указанное синтетическое антитело присоединено к вирусной частице.

49. Композиция по п. 46, где указанный HLA-совместимый неопептид рака имеет последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №: 1 - SEQ ID №: 1408729.

RU 2017145136 A

RU 2017145136 A