



(51) МПК
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)
C12N 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020100072, 03.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.07.2017 US 62/531,227;
07.06.2018 US 62/682,044

(43) Дата публикации заявки: 11.08.2021 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.02.2020

(86) Заявка РСТ:
IB 2018/054926 (03.07.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/012371 (17.01.2019)

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

(71) Заявитель(и):
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
БАЙНДЕР, Джозеф Джон (US),
ЧО, Хелен Ким (US),
КОКЛ, Пол Джейсон (US),
ФАЛКОНЕР, Дерек Джон (US),
ГУРУ, Сираданахалли (US),
МАРТИНИК, Марьянн Марсела Андреа (CH)

(54) ИММУНОГЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СЕА, MUC1 И TERT

(57) Формула изобретения

1. Иммуногенный антигенный конструкт, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую иммуногенный полипептид СЕА, где иммуногенный полипептид СЕА выбран из группы, состоящей из:

(1) полипептида, содержащего или состоящего из аминокислот 2-702 из SEQ ID NO: 2, аминокислот 323-702 из SEQ ID NO: 2 или аминокислот 323-677 из SEQ ID NO: 2;

(2) полипептида, содержащего или состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 15 или аминокислот 4-704 из SEQ ID NO: 15;

(3) полипептида, содержащего или состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 17 или аминокислот 4-526 из SEQ ID NO: 17; и

(4) полипептида, содержащего или состоящего из последовательности SEQ ID NO: 19 или аминокислот 4-468 из SEQ ID NO: 19.

2. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, дополнительно содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую иммуногенный полипептид MUC1.

3. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, дополнительно содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую иммуногенный полипептид TERT.

4. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, дополнительно содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую иммуногенный полипептид MUC1, и нуклеотидную последовательность, кодирующую иммуногенный полипептид TERT.

R U 2 0 2 0 1 0 0 0 7 2 A

R U 2 0 2 0 1 0 0 0 7 2 A

5. Иммуногенный антигенный конструкт по любому из пп.2, 3 или 4, дополнительно содержащий спейсерную нуклеотидную последовательность.
6. Иммуногенный антигенный конструкт по п.5, где спейсерная нуклеотидная последовательность кодирует пептид 2А.
7. Иммуногенный антигенный конструкт по п.5, где спейсерная нуклеотидная последовательность кодирует пептид 2А, выбранный из группы, состоящей из EMC2A, ERA2A, ERB2A и T2A.
8. Иммуногенный антигенный конструкт по любому из пп.1-7, где иммуногенный полипептид CEA содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или аминокислоты 4-468 из SEQ ID NO: 19.
9. Иммуногенный антигенный конструкт по любому из пп.3-8, где иммуногенный полипептид TERT выбран из группы, состоящей из:
 - (1) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или аминокислоты 2-893 из SEQ ID NO: 9;
 - (2) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или аминокислоты 3-791 из SEQ ID NO: 11;
 - (3) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или аминокислоты 4-594 из SEQ ID NO: 13; и
 - (4) полипептида, который является функциональным вариантом любого из полипептидов (1)-(3) выше.
10. Иммуногенный антигенный конструкт по любому из пп.2 и 4-9, где иммуногенный полипептид MUC1 выбран из группы, состоящей из:
 - (1) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или аминокислоты 4-537 из SEQ ID NO: 5;
 - (2) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 или аминокислоты 4-517 из SEQ ID NO: 7; и
 - (3) функционального варианта полипептида (1) или (2) выше.
11. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, который содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:
 - (1) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 31 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1088 из SEQ ID NO: 31;
 - (2) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1081 из SEQ ID NO: 33;
 - (3) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 35 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1085 из SEQ ID NO: 35;
 - (4) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 37 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислотную последовательность, содержащую аминокислоты 4-1030 из SEQ ID NO: 37;
 - (5) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 39 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1381 из SEQ ID NO: 39; и
 - (6) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1441 из SEQ ID NO: 41.

12. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, которая содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:
 - (1) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 30 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-3264 из SEQ ID NO: 30;
 - (2) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 32 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-3243 из SEQ ID NO: 32;
 - (3) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 34 или нуклеотидной

последовательности, содержащей нуклеотиды 10-3255 из SEQ ID NO: 34;

(4) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 36 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-3090 из SEQ ID NO: 36;

(5) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 38 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-4143 из SEQ ID NO: 38;

(6) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 40 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-4323 из SEQ ID NO: 40; и

(7) нуклеотидных последовательностей, которые являются вырожденным вариантом любой из нуклеотидных последовательностей (1)-(6) выше.

13. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, который содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

(1) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 43 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-2003 из SEQ ID NO: 43;

(2) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 45 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-2001 из SEQ ID NO: 45;

(3) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 47 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-2008 из SEQ ID NO: 47;

(4) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 49 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1996 SEQ ID NO: 49;

(5) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 51 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1943 из SEQ ID NO: 51; и

(6) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53 или аминокислотной последовательности, содержащей аминокислоты 4-1943 из SEQ ID NO: 53.

14. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, который содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

(1) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 42 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-6009 из SEQ ID NO: 42;

(2) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 44 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-6003 из SEQ ID NO: 44;

(3) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 46 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-6024 из SEQ ID NO: 46;

(4) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 48 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-5988 из SEQ ID NO: 48;

(5) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 50 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-5829 из SEQ ID NO: 50;

(6) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 52 или нуклеотидной последовательности, содержащей нуклеотиды 10-5829 из SEQ ID NO: 52; и

(7) нуклеотидной последовательности, которая является вырожденным вариантом любой из нуклеотидных последовательностей из (1)-(6) выше.

15. Иммуногенный антигенный конструкт по п.1, который содержит:

(1) нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 87, 88, 89, 90, 91 и 92; или

(2) вырожденный вариант нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 87, 88, 89, 90, 91 и 92.

16. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественной опухоли, содержащая:

(i) эффективное количество иммуногенного антигенного конструкта по любому из пп.1-15 и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, которая является вакциной.

18. Способ лечения злокачественной опухоли у человека, нуждающегося в лечении,

включающий введение человеку эффективного количества фармацевтической композиции по п.16 или 17.

19. Способ по п.18, где злокачественная опухоль сверхэкспрессирует один или более опухоль-ассоциированных антигенов, выбранных из MUC1, CEA или TERT.

20. Способ по п.18, где злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичника, рак молочной железы, рак желудка, рак легкого или кольоректальный рак.

21. Способ по п.18, где злокачественная опухоль представляет тройной негативный рак молочной железы, эстрогеновый рецептор-позитивный рак молочной железы или HER2-позитивный рак молочной железы.

22. Способ по п.18, дополнительно включающий введение пациенту эффективного количества иммуномодулятора.

23. Способ по п.22, где иммуномодулятор представляет ингибитор CTLA-4, ингибитор IDO1, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1.

24. Способ по п. 18, дополнительно включающий введение человеку адъюванта.

25. Экспрессионный вектор, содержащий иммуногенный антигенный конструкт по любому из пп.1-15.

26. Вектор по п.25, который представляет собой плазмидный вектор.

27. Вектор по п.26, который содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 73 и 74.

28. Вектор по п.25, который представляет вирусный вектор.

29. Вектор по п.28, который содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 58, 60, 62, 64, 66 и 68.

30. Применение (1) иммуногенного антигенного конструкта по любому из пп.1-15, (2) фармацевтической композиции по п.16 или 17 или (3) вектора по любому из пп.25-29 в качестве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.

31. Применение (1) иммуногенного антигенного конструкта по любому из пп.1-14 или (2) вектора по любому из пп.25-29 для производства лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.