



(51) МПК
A61K 39/12 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017129818, 24.02.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 26.02.2015 US 62/121,406

(43) Дата публикации заявки: 28.03.2019 Бюл. №
 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 26.09.2017

(86) Заявка РСТ:
 US 2016/019401 (24.02.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2016/138164 (01.09.2016)

Адрес для переписки:
 197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
 ПАТЕНТ", С.В. Новоселовой

(71) Заявитель(и):
 ТЕВАКС ДЖЕНЕТИКС ВЭКСИН КО.,
 ЛТД. (TW)

(72) Автор(ы):
 У Чиа-Мао (TW),
 У Цзюнь-Мин (TW),
 ЧИУ И-Тсиу (TW),
 ЛИНЬ Инь-Чин (TW),
 ЧУАН Хсыен-Кай (TW),
 ХСЫЕХ Фу-Тань (TW),
 ЧЭНЬ Куань-Мин (TW)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ВАКЦИНЫ, СОДЕРЖАЩАЯ ИММУНОГЕННЫЙ БЕЛОК И
 КОМБИНИРОВАННЫЕ АДЬЮВАНТЫ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СТИМУЛИРОВАНИИ
 АНТИГЕНСПЕЦИФИЧНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ОТВЕТОВ

(57) Формула изобретения

1. Композиция, содержащая:

(а) терапевтически эффективное количество иммуногенного белка, содержащего по
 меньшей мере один антиген патогена;

(б) адьювант на основе сапонина, выбранный из группы, состоящей из GPI-0100,
 Quil A, QS-21; и

(в) адьювант на основе агониста Toll-подобного рецептора (TLR), выбранный из
 группы, состоящей из монофосфориллиптида А (MPL) и CpG1826.

2. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая по меньшей мере одну добавку,
 выбранную из группы, состоящей из маннита, сахарозы, трегалозы, гистидина, глицина,
 аргинина, сорбита, полисорбата 80, глюкозы, лактозы, мальтозы, мальтодекстринов,
 цитрата, Tris и фосфата натрия.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что иммуногенный белок представляет
 собой слитый белок, содержащий:

(а) домен, связывающий антигенпрезентирующую клетку (APC), или домен,
 связывающий рецептор CD91, расположенные на N-конце слитого белка;

(б) домен трансдукции белка, расположенный на С-конце домена, связывающего
 APC, или домена, связывающего рецептор CD91, причем домен трансдукции белка

выбран из группы, состоящей из:

(i) слитый полипептид, содержащий:

(1) пептид, трансдуцирующий сигнал, сенсибилизирующий Т-клетки, состоящий из 28-53 аминокислотных остатков в длину, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 31, в которой Xaa⁸ представляет собой I или L; Xaa¹⁰ представляет собой V, F или A, Xaa¹¹ представляет собой M или L, Xaa¹⁷ представляет собой L или I, расположенный на N-конце слитого полипептида;

(2) пептид транслокации, состоящий из 34-112 аминокислотных остатков в длину, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 3, 20 или 4; и

(3) линкер, содержащий SEQ ID NO: 15, связывающий пептид, трансдуцирующий сигнал, сенсибилизирующий Т-клетку, и пептид транслокации;

(ii) пептид, трансдуцирующий сигнал, сенсибилизирующий Т-клетки, состоящий из 28-53 аминокислотных остатков в длину, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 31, в которой Xaa⁸ представляет собой I или L; Xaa¹⁰ представляет собой V, F или A, Xaa¹¹ представляет собой M или L, Xaa¹⁷ представляет собой L или I; и

(iii) пептид транслокации из 34-61 аминокислотного остатка в длину, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 3 или 20; и

(в) антиген патогена, расположенный на С-конце домена трансдукции белка;

где домен, связывающий APC, или домен, связывающий рецептор CD91, не содержит аминокислотную последовательность связывающего домена I экзотоксина A Pseudomonas (PE), если домен трансдукции белка представляет собой в (б) (iii) пептид транслокации из 34-46 аминокислотных остатков в длину.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что домен трансдукции белка содержит последовательность SEQ ID NO: 30.

5. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что домен, связывающий APC, или домен, связывающий рецептор CD91, представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5, 9, 6, 7 и 8.

6. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что пептид, трансдуцирующий сигнал, сенсибилизирующий Т-клетки, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и 2.

7. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что пептид транслокации содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

8. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что патоген представляет собой по меньшей мере один патоген, выбранный из группы, состоящей из человеческого папилломавируса (HPV), вируса свиного репродуктивного и респираторного синдрома (PRRSV), вируса иммунодефицита человека (HIV-1), вируса гриппа, вируса денге, вируса гепатита C (HCV), вируса гепатита B (HBV) и цирковируса свиней 2 (PCV2).

9. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что антиген патогена выбран из группы, состоящей из белка E7 человеческого папилломавируса (HPV), белка HBx вируса гепатита B (HBV), антигена ядра вируса гепатита C (HCV), антигена M2 вируса гриппа и антигена, ассоциированного с опухолью.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что антиген, ассоциированный с опухолью, выбран из группы, состоящей из SSX2, MAGE-A3, NY-ESO-1, iLRP, WT12-281, RNF43 (2-116 плюс 696-783) и CEA-NE3.

11. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что белок E7 HPV содержит

аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 21.

12. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что слитый белок дополнительно содержит последовательность удерживания в эндоплазматическом ретикулуме, расположенную на С-конце слитого белка.

13. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что иммуногенный белок представляет собой слитый белок, содержащий:

(а) домен, связывающий антигенпрезентирующую клетку (APC), или домен, связывающий рецептор CD91, расположенные на N-конце слитого белка;

(б) пептид транслокации из 34-112 аминокислотных остатков в длину, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 3, 4, 20 или 41, расположенный на С-конце домена, связывающего APC, или домена, связывающего рецептор CD91; и

(в) антиген патогена;

(г) сигнал ядерного экспорта, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; и

(д) последовательность удерживания в эндоплазматическом ретикулуме, расположенную на С-конце слитого белка;

где сигнал ядерного экспорта располагается между антигеном и последовательностью удерживания в эндоплазматическом ретикулуме или между пептидом транслокации и антигеном.

14. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что иммуногенный белок представляет собой слитый белок, содержащий:

(а) домен, связывающий антигенпрезентирующую клетку (APC), или домен, связывающий рецептор CD91, расположенные на N-конце слитого белка;

(б) пептид транслокации из 34-61 аминокислотного остатка в длину, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 3, 20 или 41, расположенный на С-конце домена, связывающего APC, или домена, связывающего рецептор CD91; и

(в) антиген патогена;

(г) сигнал ядерного экспорта, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; и

(д) последовательность удерживания в эндоплазматическом ретикулуме, расположенную на С-конце слитого белка;

где сигнал ядерного экспорта располагается между антигеном и последовательностью удерживания в эндоплазматическом ретикулуме или между пептидом транслокации и антигеном.

15. Применение композиции по любому из пп. 1-14 в изготовлении лекарственного средства для стимуляции специфичного в отношении антигена патогена, опосредованного Т-клетками, иммунного ответа у субъекта, нуждающегося в этом.