

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

(21)(22) Заявка: 2019125436, 16.02.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.02.2017 EP 17156718.3

(43) Дата публикации заявки: 17.03.2021 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.09.2019(86) Заявка РСТ:
EP 2018/053918 (16.02.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/149982 (23.08.2018)

Адрес для переписки:

125196, Москва, ул. Лесная, 7, БЦ "Белые
Сады", АО "Дентонс Юроп"

(71) Заявитель(и):

ФАКСИММ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

ЛУБЕНАУ, Хайнц (DE)(54) **НОВЫЙ ПОДХОД К ИММУНОТЕРАПИИ, НАЦЕЛЕННОЙ НА VEGFR-2**

(57) Формула изобретения

1. Применение аттенуированного штамма *Salmonella*, содержащего по меньшей мере одну копию молекулы ДНК, содержащей экспрессионную кассету, кодирующую белок рецептора VEGF, в иммунотерапии рака, причем рак характеризуется раковыми клетками, экспрессирующими белок рецептора VEGF.

2. Применение по п. 1, в котором рак выбран из группы, состоящей из глиобластомы, нейроэндокринного рака, рака почки, в частности почечно-клеточного рака, рака щитовидной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака молочной железы, рака яичников, рака простаты, рака желудочно-кишечного тракта, в частности колоректального рака, более конкретно рака толстой (ободочной) кишки, и рака кожи, в частности меланомы.

3. Применение по любому из пп. 1-2, в котором аттенуированный штамм *Salmonella* относится к виду *Salmonella enterica*, в частности *Salmonella typhi* Ty21a.

4. Применение по любому из пп. 1-3, в котором экспрессионная кассета является эукариотической экспрессионной кассетой, в частности, в котором экспрессионная кассета содержит промотор CMV.

5. Применение по любому из пп. 1-4, в котором белком рецептора VEGF является VEGFR-2, в частности, в котором белок рецептора VEGF выбран из группы, состоящей из VEGFR-2, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 1, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80%

идентичную с SEQ ID NO 1, в частности, в котором белок рецептора VEGF имеет аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO 1.

6. Применение по любому из пп. 1-5, в котором молекула ДНК содержит ген, устойчивый к антибиотику канамицину, pMB1 ori и промотор CMV, в частности, в котором молекула ДНК содержит последовательность ДНК, как указано в SEQ ID NO 2.

7. Применение по любому из пп. 1-6, в котором иммунотерапия рака сопровождается химиотерапией, лучевой терапией или биологической терапией рака, в частности, в которой аттенуированный штамм *Salmonella* вводят до, во время или после химиотерапии или лучевой терапии, или биологической терапии рака, либо до и во время химиотерапии или лучевой терапии, или биологической терапии рака.

8. Применение по п. 7, в котором биологическая терапия рака включает в себя введение по меньшей мере одной дополнительной ДНК-вакцины, кодирующей опухолевый антиген и/или антиген опухолевой стромы, в частности выбранный из по меньшей мере одного дополнительного аттенуированного штамма *Salmonella*, содержащего по меньшей мере одну копию дополнительной молекулы ДНК, содержащей дополнительную экспрессионную кассету, кодирующую опухолевый антиген и/или антиген опухолевой стромы, в частности, в котором указанный по меньшей мере один дополнительный аттенуированный штамм *Salmonella* представляет собой *Salmonella typhi* Ty21a, содержащий дополнительную эукариотическую экспрессионную кассету.

9. Применение по п. 8, в котором указанный опухолевый антиген, кодированный указанной по меньшей мере одной дополнительной ДНК-вакциной, выбран из группы, состоящей из белка опухоли Вильмса человека (WT1), мезотелина человека (MSLN), СБА человека и CMV pp65.

10. Применение по п. 9, в котором указанный опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из белка опухоли Вильмса человека (WT1), имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 3, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 3, мезотелина человека (MSLN), имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 4, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 4, СЕА человека, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 5, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 5, CMV pp65, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 6, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 6, CMV pp65, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 7, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 7, а также CMV pp65, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 8, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 8.

11. Применение по п. 8, в котором указанный антиген опухолевой стромы, кодированный указанной по меньшей мере одной дополнительной ДНК-вакциной, является белком активации фибробластов человека (FAP).

12. Применение по любому из пп. 1-11, в котором аттенуированный штамм *Salmonella* вводят перорально.

13. Применение по любому из пп. 1-12, в котором разовая доза аттенуированного штамма *Salmonella* содержит от около 10^5 до около 10^{11} , в частности от около 10^6 до около 10^{10} , более конкретно от около 10^6 до около 10^9 , более конкретно от около 10^6 до около 10^8 , наиболее конкретно от около 10^6 до около 10^7 колониеобразующих

единиц (КОЕ).

14. Применение по любому из пп. 1-13, в котором иммунотерапия рака представляет собой индивидуализированную иммунотерапию рака, включающую этап оценки профиля экспрессии и/или предиммунный ответ на по меньшей мере один белок рецептора VEGF, в частности VEGFR-2, у пациента.

15. Применение аттенуированного штамма *Salmonella*, содержащего по меньшей мере одну копию молекулы ДНК, содержащей экспрессионную кассету, кодирующую белок рецептора VEGF, в иммунотерапии рака у пациента, имеющего по меньшей мере одну раковую клетку, экспрессирующую белок рецептора VEGF.

16. Применение по п. 15, в котором аттенуированный штамм *Salmonella* относится к виду *Salmonella enterica*, в частности *Salmonella typhi* Ty21 a.

17. Применение по любому из пп. 15-16, в котором экспрессионная кассета является эукариотической экспрессионной кассетой, в частности, в котором экспрессионная кассета содержит промотор CMV.

18. Применение по любому из пп. 15-17, в котором белком рецептора VEGF является VEGFR-2, в частности, в котором белок рецептора VEGF выбран из группы, состоящей из VEGFR-2, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 1, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную с SEQ ID NO 1, в частности, в котором белок рецептора VEGF имеет аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 1.

19. Применение по любому из пп. 15-18, в котором молекула ДНК содержит ген, устойчивый к антибиотику канамицину, *rMB1 ori* и промотор CMV, в частности, в котором молекула ДНК содержит последовательность ДНК, как указано в SEQ ID NO 2.

20. Применение по любому из пп. 15-19, в котором иммунотерапия рака сопровождается химиотерапией, лучевой терапией или биологической терапией рака, в частности, в которой аттенуированный штамм *Salmonella* вводят до, во время или после химиотерапии или лучевой терапии, или биологической терапии рака, либо до и во время химиотерапии или лучевой терапии, или биологической терапии рака.

21. Применение по п. 20, в котором биологическая терапия рака включает в себя введение по меньшей мере одной дополнительной ДНК-вакцины, кодирующей опухолевый антиген и/или антиген опухолевой стромы, в частности выбранный из по меньшей мере одного дополнительного аттенуированного штамма *Salmonella*, содержащего по меньшей мере одну копию дополнительной молекулы ДНК, содержащей дополнительную экспрессионную кассету, кодирующую опухолевый антиген и/или антиген опухолевой стромы, в частности, в котором указанный по меньшей мере один дополнительный аттенуированный штамм *Salmonella* представляет собой *Salmonella typhi* Ty21a, содержащий дополнительную эукариотическую экспрессионную кассету.

22. Применение по п. 21, в котором указанный опухолевый антиген, кодированный указанной по меньшей мере одной дополнительной ДНК-вакциной, выбран из группы, состоящей из белка опухоли Вильмса человека (WT1), мезотелина человека (MSLN), СБА человека и CMV pp65.

23. Применение по п. 22, в котором указанный опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из белка опухоли Вильмса человека (WT1), имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 3, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 3, мезотелина человека (MSLN), имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 4, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 4, СЕА человека, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 5, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере

примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 5, CMV pp65, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 6, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 6, CMV pp65, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 7, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 7, а также CMV pp65, имеющего аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO 8, и белка, имеющего последовательность, по меньшей мере примерно на 80% идентичную SEQ ID NO 8.

24. Применение по п. 21, в котором указанный антиген опухолевой стромы, кодированный указанной по меньшей мере одной дополнительной ДНК-вакциной, является белком активации фибробластов человека (FAP).

25. Применение по любому из пп. 15-24, в котором аттенуированный штамм *Salmonella* вводят перорально.

26. Применение по любому из пп. 15-25, в котором разовая доза аттенуированного штамма *Salmonella* содержит от около 10^5 до около 10^{11} , в частности от около 10^6 до около 10^{10} , более конкретно от около 10^6 до около 10^9 , более конкретно от около 10^6 до около 10^8 , наиболее конкретно от около 10^6 до около 10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ).

27. Применение по любому из пп. 15-26, в котором иммунотерапия рака представляет собой индивидуализированную иммунотерапию рака, включающую этап оценки профиля экспрессии и/или предиммунный ответ на по меньшей мере один белок рецептора VEGF, в частности VEGFR-2, у пациента.