

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

(21)(22) Заявка: 2020130763, 19.02.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

19.02.2018 US 62/632,056;

06.09.2018 US PCT/US2018/049772

(43) Дата публикации заявки: 21.03.2022 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.09.2020

(86) Заявка РСТ:

GB 2019/050454 (19.02.2019)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2019/158955 (22.08.2019)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,
Гизатуллина Евгения Михайловна

(71) Заявитель(и):

КОМБАЙНД ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

МИКОЛ, Ромэн (GB)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ОРГАННО-ЗАЩИТНОЙ ЭКСПРЕССИИ И МОДУЛЯЦИИ
КОДИРУЮЩИХ РИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенная последовательность мРНК для экспрессии одного или более полипептидов в одном или более органах-мишенях, содержащая:

по меньшей мере одну кодирующую последовательность, которая кодирует по меньшей мере один полипептид;

по меньшей мере первую последовательность нетранслируемой области (UTR);

множество последовательностей сайтов связывания микроРНК (мкРНК), где каждая из последовательностей сайтов связывания мкРНК находится внутри первой последовательности UTR, непосредственно примыкает к ней с 5'-конца или непосредственно примыкает к ней с 3'-конца; и

где последовательности сайтов связывания мкРНК обеспечивают дифференциальную экспрессию кодирующей последовательности по меньшей мере в первом и во втором типах клеток в органе- или органах-мишенях.

2. Выделенная последовательность мРНК по п. 1, содержащая более двух, в соответствующих случаях более трех, обычно более четырех последовательностей сайтов связывания.

3. Выделенная последовательность мРНК по п. 1 или 2, где множество последовательностей сайтов связывания мкРНК содержат по меньшей мере две по существу схожие последовательности.

4. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-3, где множество последовательностей сайтов связывания мкРНК содержат по меньшей мере две по существу различные последовательности.

5. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-4, где множество последовательностей сайтов связывания мкРНК по существу комплементарны последовательностям мкРНК, выбранным из по меньшей мере одной или более из группы, состоящей из: мкРНК-122; мкРНК-125a; мкРНК-125b; мкРНК-199, мкРНК-124a; Let-7; мкРНК-148a; мкРНК-148b; мкРНК-375; мкРНК-143; мкРНК-145; мкРНК192; мкРНК194; мкРНК-204; мкРНК215; мкРНК-30b и мкРНК-30c.

6. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере одна из множества последовательностей сайтов связывания мкРНК содержит одну или более из SEQ ID NO: 1-7.

7. Выделенная последовательность мРНК по п. 6, где по меньшей мере одна из множества последовательностей сайтов связывания мкРНК содержит SEQ ID NO: 1.

8. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-7, где последовательности сайтов связывания содержат каждую из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 и 5; или где последовательности сайтов связывания содержат каждую из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6 и 7.

9. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-8, где первый и второй типы клеток представляют собой разных представителей группы, состоящей из ненеопластических клеток, трансформированного клеточного фенотипа, предракового фенотипа и неопластического фенотипа.

10. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-9, где орган- или органы-мишени выбраны из группы, состоящей из печени; головного мозга; легкого; молочной железы; поджелудочной железы; толстой кишки и почки.

11. Выделенная последовательность мРНК по пп. 1-10, где по меньшей мере один из одного или более полипептидов содержит терапевтический усиливающий фактор.

12. Выделенная последовательность мРНК по п. 11, где терапевтический усиливающий фактор представляет собой иммуномодулирующую молекулу, выбранную из группы, состоящей из:

(i) цитокинов (или их лигандов), участвующих в иммунном ответе и воспалении, выбранных из одного или более из: TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN-гамма, IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL11, IL12, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 CXCL 9 и CXCL10;

(ii) активаторов дендритных клеток, выбранных из одного или более из: GM-CSF, TLR7 и TLR9;

(iii) молекул, нацеленных на следующие клеточные рецепторы и их лиганды, выбранные из одного или более из: CD40, CD40L, CD160, 2 B4, Tim-3, GP-2, B7H3 и B7H4;

(iv) ингибиторов TGF- β ;

(v) ингибиторов белка 3 T-клеточной мембраны;

(vi) ингибиторов белка программируемой клеточной смерти 1 (PD1), лиганда 1 рецептора программируемой клеточной смерти (PDL1), лиганда 2 рецептора программируемой клеточной смерти (PDL2), цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4) и гена активации лимфоцитов 3 (LAG3); и

(vii) ингибиторов NF- κ B.

13. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-12, где мРНК содержит более одной открытой рамки считывания (ORF).

14. Выделенная последовательность мРНК по любому из пп. 1-12, где мРНК содержит последовательность, выбранную из одной последовательности из группы, состоящей

из SEQ ID NO: 18-29.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенную последовательность мРНК по любому из пп. 1-14, и частицу для доставки, причем указанная последовательность содержится в частице для доставки, и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Композиция по п. 15, где частица для доставки выбрана из по меньшей мере одной частицы из группы, состоящей из частицы аминоспиртового липидоида; липосомы; экзосомы; клеточной везикулы и полимерной частицы.

17. Композиция по п. 15 или 16, где частица для доставки нацелена на один или более органов-мишеней.

18. Композиция по п. 17, где частица для доставки содержит нацеливающий агент, выбранный из белков, пептидов, углеводов, гликопротеинов, липидов, малых молекул и нуклеиновых кислот, и где указанные нацеливающие агенты избирательно связываются с клетками в органе- или органах-мишенях.

19. Полинуклеотидная экспрессирующая векторная конструкция, кодирующая последовательность мРНК по любому из пп. 1-14.

20. Вирусный вектор, содержащий последовательность мРНК по любому из пп. 1-14 или полинуклеотидную экспрессирующую векторную конструкцию по п. 19.

21. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей выделенную последовательность мРНК, композицию, векторную конструкцию или вирусный вектор по любому из пп. 1-20.

22. Способ по п. 21, дополнительно включающий введение субъекту терапии или терапевтического агента.

23. Способ по п. 22, где терапия или терапевтический агент выбраны из химиотерапии, радиационной терапии, биологического агента, онколитического вируса, низкомолекулярного лекарственного средства, CAR-T или адоптивной клеточной терапии и их комбинаций.

24. Способ по любому из пп. 21-23, где субъект представляет собой человека.

25. Способ по любому из пп. 21-23, где субъект представляет собой животное, не являющееся человеком.

26. Способ по любому из пп. 21-25, где рак выбран из по меньшей мере одного рака из группы, состоящей из рака печени, рака головного мозга, рака легкого, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака почки.

27. Способ по п. 26, где рак представляет собой рак печени.

28. Способ по п. 27, где рак печени представляет собой первичный рак печени или вторичный рак печени.

29. Способ по п. 27 или 28, где рак печени представляет собой первичный рак печени.

30. Способ по п. 27 или 28, где рак печени представляет собой вторичный рак печени.

31. Способ по п. 29, где первичный рак печени выбран из группы, состоящей из гепатокарциномы, гепатобластомы, холангиокарциномы и ангиосаркомы.

32. Способ по п. 30, где вторичный рак печени представляет собой метастатический рак печени из известной или неизвестной первичной солидной опухоли.

33. Способ по любому из пп. 23-32, дополнительно включающий введение субъекту онколитического вируса.

34. Способ по п. 33, где выделенная последовательность мРНК кодирует терапевтический агент, повышающий эффективность онколитического вируса.

35. Способ по п. 33 или 34, где онколитический вирус был ослаблен посредством мутации одного или более генов вирулентности.

36. Способ по п. 35, где последовательность мРНК кодирует один или более генов вирулентности или их эквивалент или гомолог.

37. Способ по любому из пп. 33-36, где онколитический вирус выбран из любой из групп I-VII классификации вирусов по Балтимору.

38. Способ по любому из пп. 33-37, где онколитический вирус выбран из группы, содержащей один или более из следующих: вирус везикулярного стоматита, вирус Мараба, вирус полиомиелита, реовирус, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла, вирус Коксаки A21, парвовирус, вирус простого герпеса 1 типа, вирус осповакцины и аденовирус.

39. Способ по любому из пп. 33-38, где онколитический вирус представляет собой вирус простого герпеса.

40. Композиция, содержащая выделенную последовательность мРНК, векторную конструкцию или вирус по любому из пп. 1-14, 19 или 20, или композиция по пп. 15-18 для применения в медицине.

41. Композиция, содержащая выделенную последовательность мРНК, векторную конструкцию или вирус по любому из пп. 1-14, 19 или 20, или композиция по пп. 15-18 для применения для лечения рака, в соответствующих случаях где рак выбран из группы, состоящей из рака печени, рака головного мозга, рака легкого, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака почки.

42. Способ по любому из пп. 23-32, дополнительно включающий введение субъекту CAR-T или адоптивной клеточной терапии.

43. Способ по п. 42, где выделенная последовательность мРНК, композиция, векторная конструкция или вирусный вектор кодирует одну или более иммуномодулирующих молекул, выбранных из группы, состоящей из:

(i) цитокинов (или их лигандов), участвующих в иммунном ответе и воспалении, выбранных из одного или более из: TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN-гамма, IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL11, IL12, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 CXCL 9 и CXCL10;

(ii) активаторов дендритных клеток, выбранных из одного или более из: GM-CSF, TLR7 и TLR9;

(iii) молекул, нацеленных на следующие клеточные рецепторы и их лиганды, выбранные из одного или более из: CD40, CD40L, CD160, 2B4, Tim-3, GP-2, B7H3 и B7H4;

(iv) ингибиторов TGF- β ;

(v) ингибиторов белка 3 Т-клеточной мембраны;

(vi) ингибиторов белка программируемой клеточной смерти 1 (PD1), лиганда 1 рецептора программируемой клеточной смерти (PDL1), лиганда 2 рецептора программируемой клеточной смерти (PDL2), цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4) и гена активации лимфоцитов 3 (LAG3); и

(vii) ингибиторов NF- κ B.

44. Способ по любому из пп. 23-32, дополнительно включающий введение субъекту ингибитора клеточных контрольных точек.

45. Способ по п. 44, где выделенная последовательность мРНК, композиция, векторная конструкция или вирусный вектор кодирует одну или более иммуномодулирующих молекул, выбранных из группы, состоящей из:

(i) цитокинов (или их лигандов), участвующих в иммунном ответе и воспалении, выбранных из одного или более из: TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN-гамма, IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL11, IL12, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 CXCL 9 и CXCL10;

(ii) активаторов дендритных клеток, выбранных из одного или более из: GM-CSF, TLR7 и TLR9;

(iii) молекул, нацеленных на следующие клеточные рецепторы и их лиганды,

выбранные из одного или более из: CD40, CD40L, CD160, 2 B4, Tim-3, GP-2, B7H3 и B7H4;

(iv) ингибиторов TGF- β ;

(v) ингибиторов белка 3 Т-клеточной мембраны;

(vi) ингибиторов белка программируемой клеточной смерти 1 (PD1), лиганда 1 рецептора программируемой клеточной смерти (PDL1), лиганда 2 рецептора программируемой клеточной смерти (PDL2), цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4) и гена активации лимфоцитов 3 (LAG3); и

(vii) ингибиторов NF- κ B.

RU 2020130763 A

RU 2020130763 A