

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

(21)(22) Заявка: 2022102624, 30.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.10.2015 US 62/235,727;

04.12.2015 US 62/263,313;

09.08.2016 US 62/372,574

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2018111119 28.03.2018

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2022 Бюл. № 7

Адрес для переписки:

191002, Россия, 191002, Санкт-Петербург, а/я 5,
ООО "Ляпунов и партнеры"

(71) Заявитель(и):

ХИТ БАЙОЛОДЖИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ШРЕЙБЕР Тейлор (US),**ФРОММ Джордж (US),****ДЕ СИЛЬВА Суреш (US),****ШИЛЛИНГ Нил (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ДОМЕНОВ ТИПА I И ТИПА II В КАЧЕСТВЕ ГЕТЕРОЛОГИЧНЫХ ХИМЕРНЫХ БЕЛКОВ**

(57) Формула изобретения

1. Гетерологичный химерный белок, содержащий (a) первый внеклеточный домен трансмембранного белка типа I на или около N-конца, (b) второй внеклеточный домен трансмембранного белка типа II на или около C-конца и (c) линкер, при этом один из первого и второго внеклеточных доменов является иммуноингибирующим сигналом, и один из первого и второго внеклеточных доменов является иммуностимулирующим сигналом.

2. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что иммуноингибирующий сигнал представляет собой один или большее количество из элементов: TIM-3, BTLA, PD-1, TMIGD2, TIGIT, CD172a/SIRPα, VSIG8 или их варианты.

3. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что иммуноингибирующий сигнал представляет собой PD-1 или его варианты.

4. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что иммуностимулирующий сигнал представляет собой один или большее количество из: лиганд 4-1BB, лиганд GITR, лиганд OX-40, LIGHT (CD258), CD70, лиганд CD30, лиганд CD40, TRAIL и TL1A, или их варианты.

5. Гетерологичный химерный белок по п. 4, отличающийся тем, что иммуностимулирующий сигнал представляет собой лиганд OX40 или его варианты.

6. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок содержит (i) внеклеточный домен PD-1 и (ii) внеклеточный домен OX40L.

7. Гетерологичный химерный белок по п. 6, отличающийся тем, что указанный

химерный белок содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% сходство с последовательностью SEQ ID NO: 22.

8. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок содержит (i) внеклеточный домен PD-1 и (ii) внеклеточный домен GITRL.

9. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок содержит (i) внеклеточный домен BTLA и (ii) внеклеточный домен OX40L.

10. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок содержит (i) внеклеточный домен TIGIT и (ii) внеклеточный домен OX40L.

11. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок содержит (i) внеклеточный домен TIM3 и (ii) внеклеточный домен OX40L.

12. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок содержит (i) внеклеточный домен CD172a и (ii) внеклеточный домен CD40L.

13. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что химерный белок содержит (i) внеклеточный домен CD115 и (ii) внеклеточный домен CD40L.

14. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок представляет собой рекомбинантный слитый белок.

15. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что один из внеклеточных доменов способен уменьшать, маскировать или устранять ингибирующий иммунный сигнал.

16. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что один из внеклеточных доменов способен повышать, стимулировать или активировать иммуностимулирующий сигнал.

17. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок способен как (i) уменьшать или устранять иммунный ингибирующий сигнал, так и (ii) повышать или активировать иммунный стимулирующий сигнал.

18. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок способен увеличивать соотношение эффекторных Т-клеток к регуляторным Т-клеткам.

19. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок способен увеличивать и/или предотвращать уменьшение субпопуляции цитотоксических Т-клеток; бэффекторных Т-клеток памяти; центральных Т-клеток памяти; CD8+ стволовых клеток эффекторных клеток памяти; TH1 эффекторных Т-клеток; TH2 эффекторных Т-клеток; TH9 эффекторных Т-клеток; TH17 эффекторных Т-клеток; и/или эффекторных Т-клеток, секретирующих IL-2, IL-4 и/или IFN-γ.

20. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок вызывает цитокиновый ответ в периферической крови животного, который можно применять в качестве метода определения подходящей дозы указанного химерного белка.

21. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что линкер представляет собой полипептид, необязательно выбранный из гибкой аминокислотной последовательности, шарнирной области IgG или последовательности антител.

22. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что линкер представляет собой синтетический линкер, необязательно ПЭГ.

23. Гетерологичный химерный белок по п. 21, отличающийся тем, что линкер содержит домен Fc шарнир-CH2-CH3, происходящий от IgG1, необязательно IgG1

человека.

24. Гетерологичный химерный белок по п. 21, отличающийся тем, что линкер содержит домен Fc шарнир-CH2-CH3, происходящий от IgG1, необязательно IgG4 человека.

25. Гетерологичный химерный белок по п. 1, отличающийся тем, что указанный химерный белок можно продуцировать в клетке-хозяине млекопитающего в виде секретируемой и полностью функциональной одиночной полипептидной цепи.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая гетерологичный химерный белок по любому из вышеуказанных пунктов.

27. Экспрессионный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую гетерологичный химерный белок по любому из пп. 1-25.

28. Экспрессионный вектор по п. 27, отличающийся тем, что указанный экспрессионный вектор представляет собой экспрессионный вектор млекопитающих.

29. Экспрессионный вектор по п. 28, отличающийся тем, что указанный экспрессионный вектор содержит ДНК или РНК.

30. Клетка-хозяин, содержащая экспрессионный вектор по любому из пп. 27-29.

31. Вирус, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую гетерологичный химерный белок по любому из пп. 1-25.

32. Способ лечения рака, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 26 субъекту, нуждающемуся в этом.

33. Способ лечения аутоиммунного заболевания или нарушения, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 26 субъекту, нуждающемуся в этом.

34. Способ модулирования иммунного ответа субъекта, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 26 субъекту, нуждающемуся в этом.

35. Способ по любому из пп. 32-34, отличающийся тем, что Т-клетки субъекта активируются внеклеточным доменом, имеющим иммуностимулирующий сигнал.

36. Способ по любому из пп. 32-35, отличающийся тем, что субъект имеет опухоль, и предотвращена передача иммуносупрессивного сигнала, активированного внеклеточным доменом, обладающим иммуноингибирующим сигналом от одной или большего количества опухолевых клеток.

37. Гетерологичный химерный белок, содержащий (i) аминокислотную последовательность одной из SEQ ID NO: 39-55, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%, а также (ii) аминокислотную последовательность одной из SEQ ID NO: 56-69, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

38. Гетерологичный химерный белок по п. 37, дополнительно содержащий (iii) аминокислотную последовательность одной из SEQ ID NO: 70-72, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%, при этом (iii) замещена между (i) и (ii).

39. Гетерологичный химерный белок по п. 38, дополнительно содержащий одну или большее количество из (iv) аминокислотной последовательности одной из SEQ ID NO: 5 73-78, при этом (iv) примыкает к (iii).

40. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

41. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

42. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

43. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

44. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

45. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

46. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

47. Гетерологичный химерный белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, или по меньшей мере идентичную ей на 90%, или на 93%, или на 95%, или на 97%, или на 98%, или на 99%.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая гетерологичный химерный белок по любому из пп. 37-47.

A
4
2
6
2
0
1
2
2
0
2
R
U

R
U
2
0
2
2
1
0
2
6
2
4
A